

Aus dem Institut für Veterinärpathologie der Universität Zürich
Direktor: Prof. Dr. Dr. h. c. H. Stünzi

Arbeit unter Leitung von PD Dr. J. Pohlenz

Zur Pathogenese der Diarrhoe beim neonatalen Kalb: Funktionell-morphologische Untersuchungen an der Darmschleimhaut^{*}

Inaugural-Dissertation

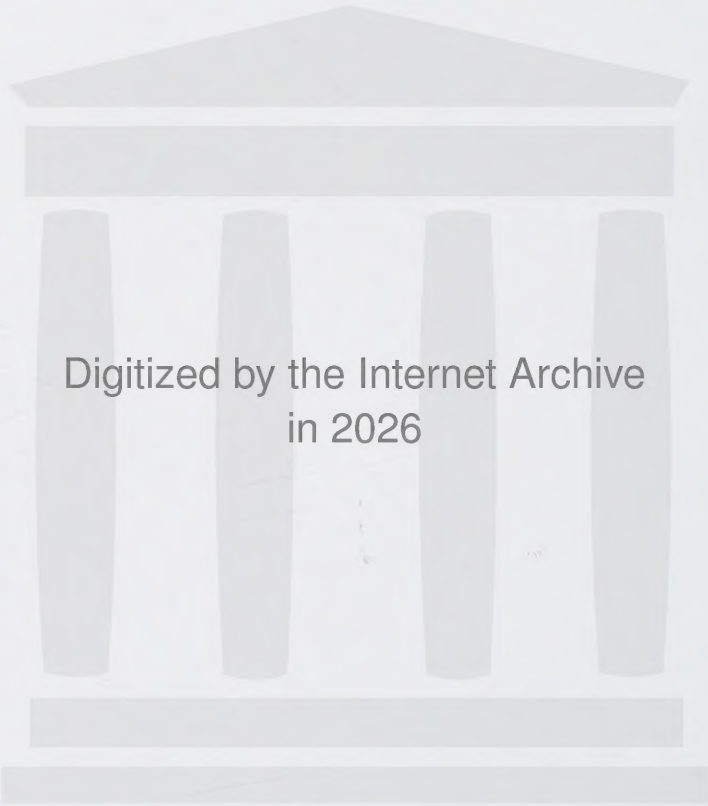
zur Erlangung der Doktorwürde
der Veterinär-Medizinischen Fakultät der Universität Zürich

vorgelegt von
WALTER A. ZINDEL
von Maienfeld GR

Genehmigt auf Antrag von
Prof. Dr. H. Stünzi, Referent
Prof. Dr. M. Berchtold, Korreferent

Zürich 1980
Zentralstelle der Studentenschaft

* Gefördert durch einen Kredit des Bundesamtes für Veterinärwesen,
Bern



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41507223_0132

Aus dem Institut für Veterinärpathologie der Universität Zürich
Direktor: Prof. Dr. Dr. h. c. H. Stünzi

Arbeit unter Leitung von PD Dr. J. Pohlenz

Zur Pathogenese der Diarrhoe beim neonatalen Kalb: Funktionell-morphologische Untersuchungen an der Darmschleimhaut*

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Veterinär-Medizinischen Fakultät der Universität Zürich

vorgelegt von
WALTER A. ZINDEL
von Maienfeld GR

Genehmigt auf Antrag von
Prof. Dr. H. Stünzi, Referent
Prof. Dr. M. Berchtold, Korreferent

Zürich 1980
Zentralstelle der Studentenschaft

* Gefördert durch einen Kredit des Bundesamtes für Veterinärwesen,
Bern

Die Naturgeschichte der Thiere
von J. A. Rehn
Leipzig, 1871

Zur Pathogenese der Thiere beim normalen Leben physiologisch-anatomische Untersuchungen an der Larynxschleimhaut



Verlag von
J. Neumann, Neudamm
1871

Meinen lieben Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	5
2. MATERIAL UND METHODEN	6
2.1 Material	6
2.2 Methoden	7
2.2.1 Klinische Untersuchung	7
2.2.2 Sektion	7
2.2.3 Bakteriologische Untersuchung	9
2.2.4 Virologische Untersuchung	10
2.2.5 Gezielte Untersuchung auf Kryptosporidien	10
2.2.6 Histologische Untersuchung	10
2.2.7 Histochemische Untersuchung	10
2.2.8 Immunfluoreszenzmikroskopische Untersuchung	12
2.2.9 Rasterelektronenmikroskopische Untersuchung	12
2.2.10 Quantimetrische Untersuchung	12
3. RESULTATE	15
3.1 Klinische Untersuchungsergebnisse	15
3.2 Mikrobiologische Befunde	17
3.3 Pathologisch-anatomische Befunde	19
3.3.1 pH-Werte und Thymusgewicht	19
3.3.2 Histologische Befunde am Darmtrakt	21
3.3.3 Histologische Befunde an den übrigen Organen	25
3.4 Rasterelektronenmikroskopische Befunde an der Darmschleimhaut	28

3.5	Histochemische Untersuchung	35
3.5.1	Alkalische Phosphatase	35
3.5.2	Saure Phosphatase	36
3.5.3	Bernsteinsäuredehydrogenase	39
3.5.4	Leuzinaminopeptidase	39
3.5.5	Laktase	42
3.5.6	Unspezifische Esterase	42
3.5.7	Histochemie der Kälber mit chronischer Verdauungsstörung	45
3.6	Resultate der quantimetrischen Oberflächenmes- sungen	45
4.	DISKUSSION UND SCHLUSSFOLGERUNGEN	54
4.1	Aetiologie	54
4.2	Klinik	54
4.3	Histologie und Rasterelektronenmikroskopie	55
4.4	Histochemie	56
4.5	Oberflächenmessungen	57
4.6	Altersabhängigkeit	57
4.7	Schlussfolgerungen	57
5.	ZUSAMMENFASSUNG	59
6.	LITERATURVERZEICHNIS	60
7.	NACHWORT	66

1. EINLEITUNG

Durchfallerkrankungen bei neugeborenen Kälbern stellen dem praktizierenden Tierarzt oft beträchtliche Probleme. Wie aus mehreren Arbeiten (Acres et al. 1975, House 1978, Moon et al. 1978, Morin et al. 1976 und 1978) hervorgeht, handelt es sich dabei um einen polyfaktoriellen Krankheitskomplex. Als Erreger sind nach neuerer Literatur verschiedene Viren (Burkhardt und Paulsen 1978, Cutlip und Mc Clurkin 1975, Lambert et al. 1968 und 1974, Lewis und Phillips 1978, Mc Nulty 1978, Mebus et al. 1969, 1971 und 1978, Reed et al. 1978, Storz et al. 1978, Woode 1975 und 1976), Chlamydien (Doughri et al. 1972 und 1974), Bakterien (Jsaacson et al. 1978, Petrie et al. 1977) und Protozoen (Pohlenz et al. 1978 a und b) am Durchfallgeschehen beteiligt. Eine Zusammenstellung des Spektrums der häufigsten Erreger wurde kürzlich publiziert (Pohlenz et al. 1979). Alle diese Infektionen äussern sich klinisch in einem Flüssigkeitsverlustsyndrom mit Exsikkose und Acidose.

Um die Pathogenese dieses Syndroms erfassen zu können, haben wir uns die folgenden Fragen gestellt:

- a) Welche morphologischen Veränderungen an der Schleimhaut des Darmes nachweisbar sind, die diese funktionellen Schädigungen erklären?
- b) Wie stark die gesamte Oberfläche beim erkrankten Darm reduziert ist?
- c) Inwieweit Enzymaktivitäten als Folge der morphologischen Schädigung verändert sind?

In dieser Arbeit soll anhand einer systematischen Untersuchung die Beschaffenheit der Darmschleimhaut von neonatalen, klinisch kranken Kälbern auf diese Fragen hin untersucht und mit derjenigen von gleichaltrigen, gesunden Kälbern verglichen werden.

2. MATERIAL UND METHODE

2.1 Material

Zur Beurteilung der Unterschiede zwischen gesunden und diarrhöischen Kälbern wurden zwischen August 1978 und Juli 1979 im ganzen 29 Tiere gekauft.

Unter den 24 Kälbern, die nicht älter als 14 Tage waren, befanden sich 15 Kontrolltiere (Tab. 1) und 9 Kälber mit akuter Diarrhoe (Tab. 2). Als Kontrolltiere werden im folgenden Tiere bezeichnet, die weder beim Ankauf noch während ihrer Aufzucht mit Kolostrum Durchfall zeigten.

Die restlichen 5 Kälber (Tab. 3) waren zwischen 3 und 9 Wochen alt und litten an chronischen Verdauungsstörungen.

Alle Tiere stammen aus Aufzuchtbetrieben der Ostschweiz. Die erkrankten Tiere kamen aus Problembeständen, in denen zum Teil schon seit Jahren ein Grossteil der neugeborenen Kälber an Durchfall leiden.

Tabelle 1: Kontrolltiere

Kalb-Nr.	10	12	13	14	17	18	20	21	22	25	28	31	32	37	38
Alter, d	4	5	3	4	8	9	8	14	9	2	12	2	8	12	10
Gewicht, kg	43	49	35	-	45	30	36	45	41	44	50	35	44	51	49

Tabelle 2: Akute Diarrhoe

Kalb-Nr.	11	19	23	27	30	33	34	35	36
Alter, d	10	12	2	4	7	10	8	5	12
Gewicht, kg	45	44	36	39	43	44	46	38	40

Tabelle 3: Chronische Verdauungsstörung

Kalb-Nr.	15	16	24	26	29
Alter, d	24	28	63	35	18
Gewicht, kg	-	48	41	44	45

2.2 Methoden

2.2.1 Klinische Untersuchung

Alle angekauften Tiere wurden vor der Sektion durch Kollegen des Institutes für Gynäkologie und Geburtshilfe eingehend klinisch untersucht. Dabei wurde insbesondere auf gastrointestinale Störungen geachtet. Zur genaueren Abklärung des klinischen Zustandes wurden verschiedene Laboruntersuchungen durchgeführt: Blutgasanalyse zur Bestimmung von pH-Wert, Bikarbonatkonzentration, Basenexzess, PO_2 und PCO_2 ; ein Blutstatus sowie chemische Blutuntersuchungen zum Nachweis von Gesamteiweiss, Harnstoff, Kreatinin und der Mineralstoffe Na, K, Cl und teilweise auch Ca, Mg und P.

2.2.2 Sektion

Es wurde eine spezielle Sektionstechnik angewandt, die ein möglichst unverfälschtes Bild der intravitalen Darmschleimhaut ergeben sollte. Um die am Darm sehr rasch eintretenden postmortalen Veränderungen zu verhindern, kamen 3 verschiedene Fixationsmethoden zur Anwendung:

- a) Intraluminal Fixation mit Formalin durch Injektion von 4 %-igem, gepuffertem Formol ins Darmlumen einer durch zwei Ligaturen abgebundenen Darmschlinge zur Herstellung von Präparaten für die histologische (2.2.6) und quantimetrische (2.2.10) Untersuchung.
- b) Intraluminal Fixation mit gepuffertem 2,5 % Glutaraldehyd zur Herstellung von rasterelektronenmikroskopischen Präparaten.
- c) Schockgefriermethode in flüssigem Stickstoff zur histochemischen Untersuchung.

Die serienmässigen Darmuntersuchungen wurden bei allen Kälbern an genau definierten Lokalisationen durchgeführt.

An den 5 Darmabschnitten wurden 8 Untersuchungslokalisationen festgelegt (Tab. 4, Seite 8).

Tabelle 4: Darmlokalisationen

Darmabschnitt	Lokalisationen	Bezeichnung
Duodenum	Mitte Pankreas	Duod.
Jejunum	a) 100 cm caudal der Flexura duodenojejunalis	Jej.100
	b) 420 cm caudal der Flexura duodenojejunalis	Jej.420
Ileum	a) 120 cm cranial des Ostium ileocaecocolicum	Il.120
	b) 50 cm cranial des Ostium ileocaecocolicum	Il.50
Caecum	Caecumspitze	Caec.
Colon	a) Ansa centralis (Colonspirale)	Co.sp.
	b) Ansatz des lig. duodenocolicum (Colon descendens)	Co.desc.

An diesen Stellen wurden folgende Proben entnommen:

Tabelle 5: Probeentnahme (Erklärungen der Abkürzungen siehe Seite 9)

Lokalisation	REM	Histo I	Histo II	Qm	HCH	IF	A	Bakt	Virol
Duod.	X	X	X	X	X	X		X	
Jej.100	X	X	X	X	X	X		X	
Jej.420		X	X	X	X	X	X		
Il.120		X	X	X	X	X	X	X	
Il.50	X	X	X	X	X	X			X
Caec.			X						
C.sp.	X	X	X		X	X	X	X	
C.desc.		X	X		X	X	X		X

- REM: Intraluminal glutaraldehyd fixiert für Raster-elektronenmikroskopie.
- Histo I: Intraluminal formalin fixiert für Histologie.
- Histo II: Flach formalin fixiert (in Längsrichtung aufgeschnitten und auf Plastikfolie geheftet) für Histologie.
- Qm: Intraluminal formalin fixiert für quantimetrische Untersuchung.
- HCH: Tiefgefroren für Histochemie.
- IF: Tiefgefroren für Immunfluoreszenz.
- A: Giemsa gefärbter Schleimhautabstrich für gezielte Untersuchung auf Kryptosporidien.
- Bakt: Unfixierte ca. 15 cm lange Darmschlingen für bakteriologische Untersuchung.
- Virol: Unfixierter Darminhalt für virologische Untersuchung.

Weiter wurden folgende Organproben zur histologischen Untersuchung entnommen:

Mundschleimhaut, Zunge, Oesophagus, Pansenpfeiler, Haube, Psalter, Labmagen (Fundus), Pylorus, Darmlymphknoten, Leber, Nieren, Milz, Pankreas, Nebennieren, Herz- und Skelettmuskulatur, Nasenschleimhaut, Trachea, Lunge, Tonsillen, Körperlymphknoten, Thymus, Gehirn, Harnblase und Nabelarterien.

Bei der Entnahme wurde in Vormägen, Labmagen, Caecum und Colon der pH-Wert mittels Indikatorpapier ermittelt und das Thymusgewebe zur Gewichtsbestimmung herauspräpariert.

2.2.3 Bakteriologische Untersuchung

An den 4 genannten Darmproben (Tab. 5, Seite 8) sowie an Teilen von Leber, Niere und Milz wurde im Institut für Veterinärhygiene eine Untersuchung auf bakterielle Infektionserreger durchgeführt. Insbesondere wurden alle gefundenen E.coli-Stämme auf ihre Enteropathogenität geprüft.

2.2.4 Virologische Untersuchung

Je eine Probe von Ileum- und Colon descendens-Inhalt wurden im Institut für Virologie elektronenmikroskopisch auf Corona- und Rotaviren untersucht.

Dabei wurde ca. 1 gr. Darminhalt mit PBS A+B (phosphatgepufferte Salzlösung mit Ca- und Mg-Ionen) zu einer 10 bis 30 % - igen Suspension aufgearbeitet, während 20 Minuten bei 1'800 g zentrifugiert und 1 Tropfen dieses Ueberstandes nach Schimmel und Vogell (1971) negativkontrastiert.

2.2.5 Gezielte Untersuchung auf Kryptosporidien

Giemsagefärbte Schleimhautabstriche aus Jejunum, Ileum und Colon wurden im Institut nach Pohlenz et al. (1978 b) auf das Vorkommen von Kryptosporidien geprüft.

2.2.6 Histologische Untersuchung

Die bei der Sektion entnommenen 40 Organproben (2.2.2) wurden in 4 % Formalin fixiert, in Paraplast eingebettet und nach Herstellung von 5 μ dicken Schnitten mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt. Zusätzlich wurde an Vormagen- und Darmlokalisationen die PAS (Perjod-Acid-Schiff) Reaktion durchgeführt.

2.2.7 Histochemische Untersuchung

Zur Feststellung der Enzymaktivitäten an der Schleimhautoberfläche sowie zur Bestimmung des Ausreifungsgrades der Darmepithelzellen wurden an Gefrierschnitten von 7 Darmlokalisationen (Tab. 5, Seite 8) folgende Enzyme untersucht (Tab. 6, Seite 11).

Tabelle 6: Lokale Enzyme (zusammengestellt nach Z. Lojda et al. 1970)

Enzym	Vorkommen	Funktion
Alkalische Phosphatase	Mikrovilli, Lysosomen (Golgiapparat, Kapillaren)	unklar 1)
Saure Phosphatase	Lysosomen	Verdauung von verschiedenen Substanzen, die durch Phago- und Pinozytose aufgenommen werden
Bernsteinsäuredehydrogenase	Mitochondrien	Aktive Absorption und Transport
Laktase	Mikrovilli	Verdauung von Disacchariden
Unspezifische Esterase	Endoplasmatisches Retikulum, Makrophagen	unklar 2)
Leuzinaminopeptidase	Mikrovilli	Verdauung (Hydrolyse von kleinen Peptiden)

1) Es werden diskutiert:

- Zuckerabsorption (Crane 1960)
- Digestive Funktion (Miller & Crane 1961)
- Lipidabsorption (Klein et al. 1967)
- Aktiver Transport (Crane 1968)

2) Es werden diskutiert:

- Fettabsorption (Biempica et al. 1962)
- Transport von Elektrolyten, Fetten, Glukose und Aminosäuren (Trier und Rubin 1965)

Die histochemischen Reaktionen von Laktase und Leuzinaminopeptidase wurden nach Z. Lojda (1976) die übrigen nach H. Arnold (1968) durchgeführt.

2.2.8 Immunfluoreszenzmikroskopische Untersuchung

Bei 19 Kälbern konnten wir mit einem uns von Herrn Dr. A. Wandeler, Institut für Mikrobiologie in Bern, freundlicherweise zur Verfügung gestellten Konjugat an Gefrierschnitten von je 7 Darmlokalisationen (Tab. 5, Seite 8) immunfluoreszenzmikroskopische Untersuchungen auf Rotaviren durchführen.

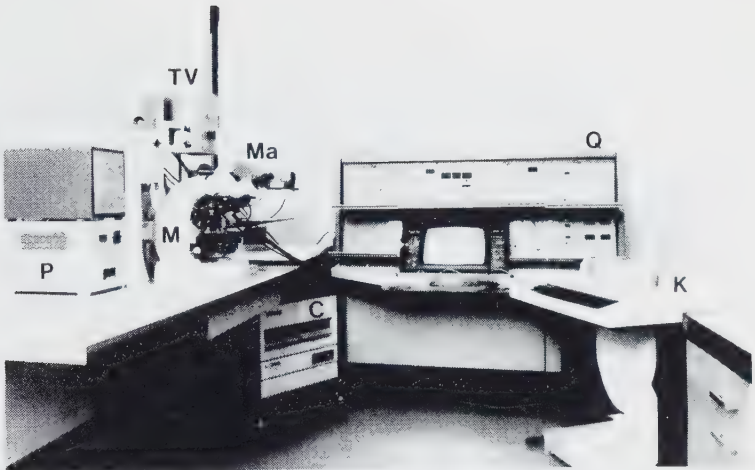
2.2.9 Rasterelektronenmikroskopische Untersuchung

Die von allen 29 Tieren entnommenen 4 Darmproben (Duod., Jej.100, Il.50, C.sp.) wurden nach der Methode von Malick und Wilson (1975) präpariert, nach dem Verfahren von Anderson (1951) mit einem Critical point Dryer im Institut für Pflanzenbiologie der Universität Zürich getrocknet und anschliessend zur Steigerung der Leitfähigkeit mit einer ca. 100 Å dünnen Goldschicht besputtert (Kathodenzerstäubung). Die so präparierten, mit doppelseitigem Klebeband und Kohlekleber auf die Objekttrische fixierten Proben konnten in verdankenswerter Weise entweder am Rasterelektronenmikroskop des oben erwähnten Institutes oder aber zum grossen Teil an einem Mikroskop gleichen Typs (Cambridge Stereoscan MK II A) der Abteilung "Holz" an der Eidg. Materialprüfungs- und Versuchsanstalt (EMPA) in Dübendorf durchgeführt werden.

2.2.10 Quantimetrische Untersuchung

Zur Ermittlung der Oberflächenverhältnisse beim gesunden und erkrankten Dünndarm haben wir an 5 Lokalisationen (Tab. 5, Seite 8) die Oberfläche durch direkte Messungen bestimmt. Durch den Einsatz der quantitativen, halbautomatischen Bildanalyse wurden diese sehr aufwendigen Messungen auch an einem grösseren Untersuchungsgut möglich. Für diese Messung stand das Bildanalysesystem der EMPA-Dübendorf, ein automatischer Bildanalysator der Bauart "Quantimet 720", System 23, von Cambridge zur Verfügung.

Es handelt sich um eine hardwareorientierte Maschine in Modulbauweise, die durch einen Mikrocomputer (Digital PDP11 VO3) gestützt wird (Sell 1978).



Gesamtansicht des Bildanalysesystems der EMPA; Q: Analysator "Q anti-met" (mit Monitor); C: Computer mit Konsole K; M: Mikroskop mit aufgesetzter Fernsehkamera TV; Stromversorgungseinheiten P; verdeckt: makroskopische Vorrichtung Ma.

Bei der halbautomatischen Anwendung kann mit einem Markierungsstift auf dem Monitor des Analysators von einem optischen Bild ein aus vielen elektrischen Impulsen zusammengesetztes feines Rasterbild erzeugt und mit angeschlossenen Zähl- und Speichermodulen Längen- und Flächenmessungen durchgeführt werden.

Dazu wurden intraluminal formalin-fixierte Darmproben in 2 bis 3 mm dicke Scheiben geschnitten, nach Palmer (unveröffentlichte Arbeit) während 10 Sekunden in 2 % Methylenblau gefärbt, in fließendem Wasser die überschüssige Farbe ausgewaschen und mit zwei Kanülen auf einer mit Gummiboden ausgelegten Petrischale fixiert. Anschliessend wurde die Glasschale mit Wasser aufgefüllt und die flottierenden Gewebestücke in seitlicher Ansicht mikroskopisch betrachtet.

Die dabei ausgewählten Stellen wurden mittels Fernsehkamera an das Quantimet weitergeleitet und auf dessen Bildschirm mit dem Markierungsstift nachgezeichnet. Mit dem eigens für diese Untersuchungen zusammengestellten Computerprogramm konnten durch Umfahren der Zottenprojektion sowie durch Einzeichnen der Zottenbasis- und Kryptenlänge 4 Messparameter [Zottenlänge (ZL), Kryptenlänge (KL), Zottenbasisbreite (ZB), Zottenoberfläche (ZF)] und verschiedene Quotienten ermittelt werden.

Auf diese Weise wurden von allen 29 Kälbern an den genannten 5 Darmlokalisationen je 30 Zotten und Krypten ausgemessen und die rund 20'000 Messresultate statistisch ausgewertet.

3. RESULTATE

3.1 Klinische Untersuchungsergebnisse

Von den 15 als gesund gekauften Kälbern mussten 2 Tiere (Nr. 17 und 28) aufgrund der klinischen Untersuchungsergebnisse sowie 2 weitere (Nr. 14 und 18) wegen medikamentöser Vorbehandlung aus der Kontrollgruppe herausgenommen werden. Die übrigen Tiere erwiesen sich als klinisch gesund und ihre Untersuchungsergebnisse dienten als Kontrollwerte.

Die Ergebnisse der klinischen Untersuchungen sind in Tabelle 7, Seite 16, zusammengefasst. Dabei sind für die kranken Tiere die Einzelwerte der entsprechenden Messungen aufgeführt und die statistischen Masszahlen (Mittelwert, Standardabweichung und Anzahl) angegeben. Für die Kontrolltiere sind lediglich die statistischen Masszahlen als Kontrollwerte angeführt.

Beim Vergleich der für Durchfallerkrankungen wichtigen Laborparameter fällt auf, dass die Unterschiede zwischen gesunden und kranken Tieren gering ausfallen. Ein signifikanter Unterschied konnte nur beim Blut-Chloridgehalt aufgezeigt werden ($P < 0,025$).

Tendenzmässig sind aber doch die Werte der bei Durchfall vorkommenden Blutveränderungen abzulesen, wie Hyponatriämie, Hyperkaliämie, leicht erhöhter Hämatokrit und Kreatiningehalt sowie erhöhte Harnstoffkonzentration.

Die klinischen Untersuchungsergebnisse aus der dritten Gruppe (chronische Verdauungsstörungen) ergeben ein entstelltes Bild, da die Tiere mit verschiedenen Medikamenten und vor allem mit Infusionen behandelt wurden. Aus diesem Grund wird auf eine Wiedergabe dieser Ergebnisse verzichtet.

Tabelle 7: Klinische Untersuchungsergebnisse

Kalb-Nr.	Temp.	Korbeschaffenheit	Blut-pH	HCO ₃ [*] mmol/l	BE* (in vitro) mmol/l	PCO ₂ [*] mmHg	PO ₂ [*] mmHg	HK Vol-%	TE g-%	H ⁺ t mg-%	Kreat mg-%	Na maeq	K maeq	Cl maeq	Mg maeq	P mg-%	Ca maeq
a) akute Diarrhoe																	
11	39,5	dünnbreiig, gelbl. Schleimflocken	7,27	21	-0,4	48	27	30,5	4,40	32	1,94	133	6,5	99	--	---	--
19	39,9	wässrig, gelbl.	7,32	26	0,0	51	39	47,5	--	27	1,17	---	---	--	1,73	6,5	5,46
23	38,7	wässrig, gelbl.	7,34	27	0,2	51	34	36,5	4,78	43	1,62	144	5,4	94	--	---	--
27	39,0	wässrig, gelb-graul. Schleimflocken	7,24	21	-0,6	49	24	48,0	5,89	27	2,91	143	5,2	91	--	---	--
30	39,8	wässrig, gelb-grünl.	7,05	13	-1,6	47	30	32,0	--	27	--	153	6,4	109	1,86	9,5	6,01
33	39,0	dünnfl., gelb-weiss, viel Schleim	7,17	17	-1,1	46	34	39,0	5,58	32	--	137	4,9	98	--	---	--
34	39,8	wässrig, gelb-bräunl., viel Schleim	7,27	32	0,4	71	30	58,0	9,09	96	--	133	7,1	59	2,36	23,2	5,32
35	39,0	dünnbreiig, gelbl. stinkend	--	--	--	--	--	42,0	7,91	48	--	127	7,5	85	--	---	--
36	39,9	wässrig, gelb-gräul., wenig Schleimflocken	7,23	17	-0,9	43	41	40,5	6,33	38	--	136	5,1	96	--	---	--
$\bar{x}$	39,4		7,24	21,8	-0,5	51	32	41,6	6,28	41,1	1,91	138,3	6,0	91,4	1,98	13,1	5,60
s	0,474		0,093	6,250	0,687	8,598	5,780	8,619	1,682	21,900	0,738	8,120	0,992	14,784	--	--	--
n	9		8	8	8	8	8	9	7	9	4	8	8	8	--	--	--
b) Kontrollwerte																	
$\bar{x}$	39,3		7,25	22,3	-0,5	50	34	37,7	5,06	unter	1,59	143,9	5,4	106,6	1,64	8,19	5,39
s	0,341		0,101	6,403	0,752	8,846	5,454	5,879	0,801	27	0,425	2,261	0,652	6,125	0,080	1,477	0,733
n	11		9	9	9	9	9	10	5		8	9	9	9	5	5	5

* Blutgasanalysen an venösem Blut

BE: Basenexzess

H⁺t: Harnstoff

HK: Hamatokrit

Kreat: Kreatinin

TE: Totalweiß

3.2 Mikrobiologische Befunde

Die Ergebnisse der ätiologischen Untersuchungen sind in der Tabelle 8, Seiten 18/19, zusammengestellt.

Die elektronenmikroskopische Untersuchung auf Rotaviren ergab bei den Kontrolltieren keinen bei den akut diarrhöischen Kälbern 4 (44 %) und bei einem der 5 chronischen Fälle einen positiven Befund. Der parallel durchgeführte Immunfluoreszenz-Test bestätigt diese Untersuchungsergebnisse bis auf einen Fall (Nr. 21).

Die bei der Untersuchung auf Coronaviren gefundenen Partikel wiesen einen Durchmesser von 70 bis 100 nm sowie eine Coronastruktur auf. Diese Partikel fanden wir bei Kälbern mit akuter Diarrhoe in 66 % der Fälle und bei 4 von 5 chronisch kranken Tieren. Aber auch in 5 von 11 Kontrolltieren (45 %) gelang deren Nachweis.

Bei 3 der 14 kranken Kälber wurden sowohl Rota- als auch coronaähnliche Viren gemeinsam nachgewiesen.

Kryptosporidien konnten bei 3 akut und einem chronisch kranken Kalb gefunden werden. Bei einem Tier (Nr. 36) war der Befall hochgradig und in Kombination mit Rotaviren und coronaähnlichen Partikeln. Bei 2 weiteren akut kranken Tieren waren nur einzelne Kryptosporidien nachweisbar, je einmal in Verbindung mit Rotaviren allein oder Rotaviren und coronaähnlichen Partikeln.

Bei keinem der Kälber wurde ein enteropathogener E.coli-Typ (K 99 positiv) isoliert. Alle Tiere erwiesen sich als salmonellenfrei.

Tabelle 8: Mikrobiologische Befunde

Kalb-Nr.	Rotaviren		Corona-ähnliche Partikel	Krypto-spori-dien	Bakteriologische Befunde				
	EM	IF			Leber	Niere	Milz	Darm	Typisierungen
<u>Kontrolltiere</u>									
10	-	o	+	-	-	-	-	-	---
12	-	-	-	-	±	-	-	+	E.coli 015
13	-	-	-	-	±	-	-	-	E.coli nicht typi-sierbar
20	-	-	+	-	-	-	-	+	E.coli 0117
21	-	++	-	-	-	-	-	-	---
22	-	-	-	-	±	±	-	-	Streptococcen (Alphahämolyse)
25	-	-	-	-	-	±	-	++	E.coli 0117
31	-	o	+	-	+	+	-	+++	E.coli 08: K(A)
32	-	o	+	-	-	-	-	+	E.coli 015: RVC 4766
37	-	o	+	-	-	-	-	-	---
38	-	o	-	-	±	±	±	-	E.coli nicht typi-sierbar
<u>Akute Diarrhoe</u>									
11	-	o	+	-	-	-	-	-	--
19	-	±	+	+	-	-	-	-	---
23	+	+	-	-	++	+	±	+	E.coli 08: K(A)
27	+	+++	-	+	-	-	-	-	---
30	-	-	-	-	±	-	±	-	E.coli nicht typi-sierbar, C.pyo-genes
33	+	o	+	-	++1)	++1)	++1)	+	E.coli 08: K(A)
34	-	o	+	-	±	±	-	-	Streptococcen (Alphahämolyse)
35	-	o	+	-	-	-	-	-	---
36	+	o	+	+++	-	-	-	-	---

Fortsetzung Tabelle 8

Kalb-Nr.	Rotaviren		Corona-ähnliche Partikel	Kryptosporidien	Bakteriologische Befunde				
	EM	IF			Leber	Niere	Milz	Darm	Typisierung
15	-	-	+	-	-	-	-	+bis +++	E.coli 08: K (A) ²⁾
16	-	-	+	-	+	+	+	-	unspezifischer Keimgehalt 3)
24	-	-	-	-	-	-	-	-	---
26	-	-	+	+	-	-	-	-	4)
29	+	++	+	-	+5)	-	++5)	+	E.coli 099 6)

+ geringgradig +++ hochgradig
++ mittelgradig o nicht untersucht

- 1) unspezifischer Keimgehalt (E.coli, Streptococcen, corynebacteriumähnliche Keime)
- 2) und + bis +++ Hefe (Candida pseudotropicalis, Candida krusei)
- 3) nicht typisierbare E.coli, Streptococcen ohne Hämolyse, Streptococcen mit Alphahämolyse
- 4) Lunge: + C.pyogenes
- 5) C.pyogenes
- 6) Lunge: +++ C.pyogenes, ++ Schimmelpilze

3.3 Pathologisch-anatomische Befunde

3.3.1 pH-Werte und Thymusgewicht

Die bei der Sektion (2.2.2) im Magendarmtrakt gemessenen pH-Werte und die Thymusgewichte ergaben die in Tabelle 9, Seite 20, zusammengestellten Befunde.

Bei der Beurteilung der pH-Werte ist zu berücksichtigen, dass die Messungen 3 bis 8 Stunden nach der letzten Futteraufnahme erfolgten.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass der pH-Wert des Vormagens bei kranken Tieren generell tiefer liegt als bei gesunden, der Unterschied aber nur im Pansen signifikant ($P < 0,05$) ist. Der pH-Wert des Caecum dagegen ist

Tabelle 9: pH-Werte und Thymusgewicht

Kalb-Nr.	pH-Werte						Thymusgewicht	
	Pansen	Haube	Psalter	Labmagen	Caecum	Colon	(g)	°/oo KGW
<u>Kontrolltiere</u>								
10	-	-	-	-	-	-	-	-
12	-	-	-	-	-	-	-	-
13	-	-	-	-	-	-	-	-
20	7,0	-	-	2,0	5,0	6,0	99	2,75
21	5,0	5,0	-	4,25	5,5	-	101	2,24
22	5,0	5,25	-	4,0	6,0	7,0	134	3,27
25	6,0	6,0	5,0	5,0	-	-	77	1,75
31	8,5	8,0	7,0	5,0	7,5	7,5	79	2,25
32	6,5	6,0	6,5	4,0	5,0	6,0	122	2,77
37	6,5	6,5	5,5	3,0	5,0	5,5	115	2,25
38	6,25	5,0	5,0	5,0	5,0	7,75	80	1,63
$\bar{x}$	6,28	5,96	5,80	4,03	5,57	6,63	100,8	2,36
s	1,145	1,065	0,908	1,073	0,932	0,919	21,48	0,547
<u>Akute Diarrhoe</u>								
11	-	-	-	-	-	-	-	-
19	6,0	-	-	5,0	6,5	7,0	40	0,91
23	5,0	5,0	-	5,0	7,25	7,5	88	2,44
27	4,0	5,0	-	3,5	6,5	6,0	54	1,38
30	5,0	-	-	4,0	5,0	6,0	118	2,74
33	5,5	4,0	4,0	4,0	5,5	-	43	0,98
34	5,0	5,5	4,5	3,5	5,5	5,5	107	2,33
35	4,5	4,5	4,0	2,5	7,5	6,5	60	1,58
36	6,5	6,0	5,5	5,0	6,5	7,0	115	2,88
$\bar{x}$	5,19	5,00	4,50	4,06	6,28	6,50	78,2	1,91
s	0,799	0,707	0,707	0,904	0,880	0,707	32,66	0,788
<u>Chronische Verdauungsstörung</u>								
15	-	-	-	-	-	-	-	-
16	6,5	7,0	6,5	4,0	10,0	9,75	-	-
24	6,0	-	-	5,0	8,0	8,0	13	0,32
26	5,0	-	5,0	2,5	8,0	-	12	0,27
29	5,5	6,0	6,0	3,5	6,0	-	40	0,89
$\bar{x}$	5,75	6,50	5,83	3,75	8,00	8,88	21,7	0,49
s	0,645	-	-	1,041	1,633	-	-	-

bei chronisch kranken Kälbern höher als bei akut kranken und signifikant ($P < 0,025$) höher als bei den gesunden. Bei allen übrigen pH-Werten konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden.

Das Gewicht des Thymus ist bei chronisch kranken Tieren erheblich kleiner als bei akut kranken und hochsignifikant ($P < 0,001$) kleiner als bei gesunden.

3.3.2 Histologische Befunde am Darmtrakt

Bei der histologischen Untersuchung des Darmes wurden folgende Kriterien berücksichtigt:

- a) Zotten des Dünndarmes (Form, Länge) und Kryptenhöhe
- b) Oberflächenepithel (zylindrisch, kubisch, flach, Zellinfiltration, epitheliale Nekrosen und Ablösungen sowie zentraler Zerfall in den Krypten)
- c) Stroma (zellige Infiltration, Oedem, Hyperämie)
- d) Peyer'sche Platten des Ileums (Grösse und Zellgehalt des Follikelzentrums)

Die einzelnen Darmabschnitte wurden wie folgt beurteilt:

- a) nicht verändert (0):
Lange, schlanke Zotten mit einschichtigem, zylindrischem Epithel und geringgradiger Zellinfiltration unter Beteiligung einzelner eosinophiler Granulozyten.
- b) geringgradig verändert (1):
Vorwiegend lange Zotten mit meist zylindrischem, aber teilweise mehrschichtigem Epithel, leicht gestauten Lymphgefässen und gesteigerter Zellinfiltration.
- c) mittelgradig verändert (2):
Mittellange Zotten mit meist kubischem Epithel, geringgradiger Epithelablösung und einzelnen epithelialen Nekrosen sowie unebener Epitheloberfläche und undeutlicher Abgrenzung zwischen Epithel und Stroma.
- d) hochgradig verändert (3):
Kurze Zotten mit stellenweise flachem Epithel, mit verstärkter Epithelablösung und epithelialen Nekrosen, dilatierten Krypten mit Zellzerfall im Zentrum und Ansammlung von Neutrophilen.

e) sehr hochgradig verändert (4):

Stark atrophisierte Zotten mit fehlendem oder flachem Epithel, mit ausgeprägter Epithelablösung und Nekrosen an Nachbarzotten sowie hochgradiger Zellinfiltration.

Analog den Zotten des Dünndarmes wurden in Caecum und Colon die Kämme der Schleimhaut beurteilt (Tab. 10).

Tabelle 10: Histologische Darmveränderungen

Kalb-Nr.	Duod.	Jej.100	Jej.420	Il.120	Il.50	Caec.	Co.sp.	Co.desc.
<u>Kontrolltiere</u>								
10	0	0	1	2	1	2	2	1
12	1	0	0	0	1	0	0	0
13	1	1	1	2	2	2	1	2
20	0	0	0	1	2	1	1	1
21	0	0	0	2	2	1	0	1
22	0	0	1	2	2	1	1	0
25	2	2	1	0	1	0	0	0
31	1	0	1	0	0	0	0	0
32	0	1	0	1	1	0	0	0
37	1	0	0	1	2	1	0	0
38	0	0	0	1	1	0	0	0
<u>Akute Diarrhoe</u>								
11	2	2	3	1	2	3	3	3
19	1	2	3	2	2	2	2	3
23	1	3	4	3	3	2	2	2
27	2	2	3	3	3	2	2	2
30	1	1	1	2	3	3	3	2
33	2	3	2	1	3	3	3	3
34	3	3	3	2	1	2	2	2
35	1	1	1	2	3	2	2	2
36	1	2	2	3	3	3	3	3
<u>Chronische Verdauungsstörung</u>								
15	3	4	3	2	2	2	2	2
16	2	2	3	2	2	2	2	2
24	1	1	3	1	2	1	1	2
26	4	4	4	3	3	2	2	2
29	4	4	2	2	3	2	2	2

Aus der Tabelle 10, Seite 22, geht hervor, dass auch bei klinisch gesunden Tieren, ohne jegliche Anzeichen einer Diarrhoe, histologisch nachweisbare Veränderungen gefunden werden. So zeigt sich, dass nur 4 von 11 klinisch gesunden Kälbern in allen 8 untersuchten Darmlokalisationen als histologisch unverändert beurteilt werden konnten. Bei der Untersuchung der akut diarrhöischen Kälber zeigt sich, dass nur bei einem Tier (Nr. 27) alle 8 Darmlokalisationen mittel- bis hochgradig verändert sind. Bei allen anderen Tieren liegen in einzelnen Darmabschnitten graduell geringere Veränderungen vor.

Zusammenfassend können daraus 3 Folgerungen gezogen werden:

1. Der Darmtrakt stellt pathologisch-anatomisch nicht eine Einheit dar, sondern es liegen durchaus lokale Unterschiede vor.
2. Auch klinisch gesunde Tiere zeigen in einzelnen Darmabschnitten histologische Veränderungen mittleren Grades.
3. Zum Ausbruch einer Diarrhoe kommt es erst, wenn ausgedehntere Bezirke mindestens mittelgradige Veränderungen aufweisen.

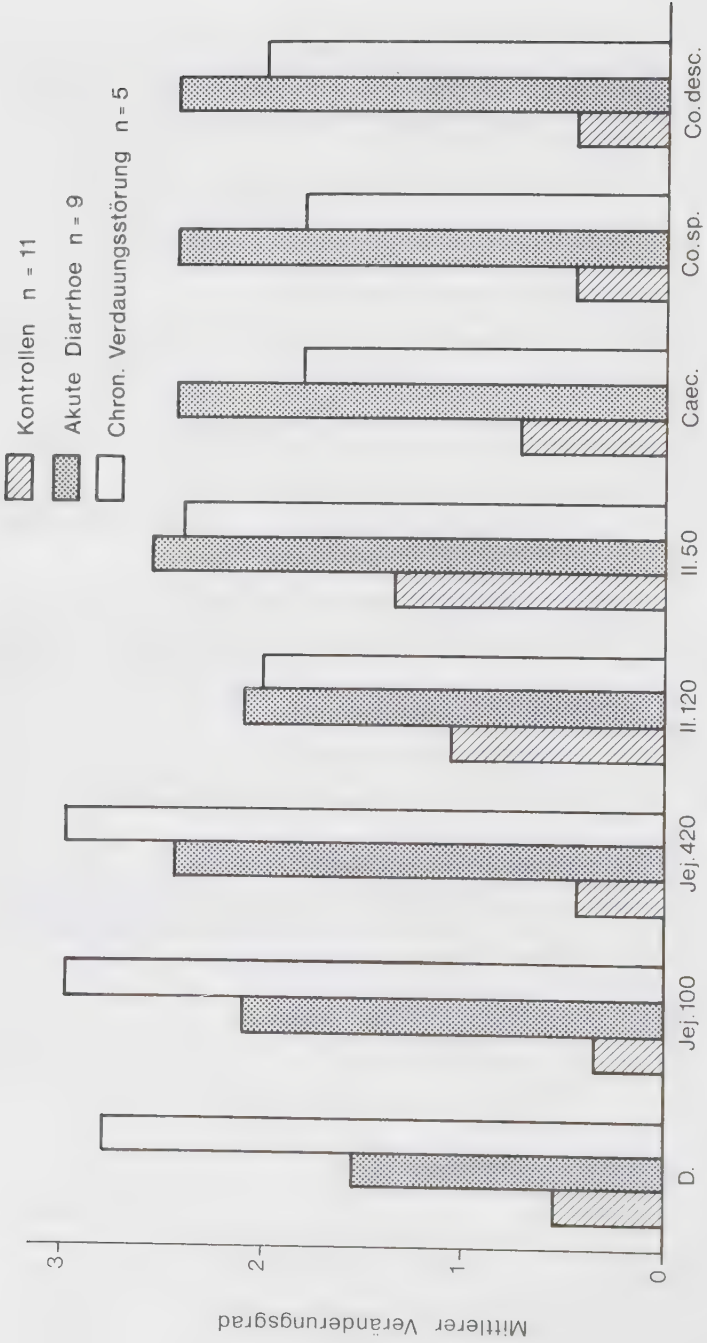
Dabei hat sich bei unseren Untersuchungen gezeigt, dass sowohl bei den akut kranken wie auch bei den gesunden Kälbern der hintere Teil des Ileums die auffälligsten, aber die cranialen Darmabschnitte (Duodenum bei akuter Diarrhoe, Jej.100 bei Kontrolltieren) die geringsten Veränderungen aufwiesen.

Die beiden Jejunumlokalisationen und der Dickdarm zeigten die grössten Unterschiede zwischen diesen Gruppen und müssen daher bei der histologischen Beurteilung besonders berücksichtigt werden.

Auffallend in der Gruppe der chronisch kranken Tiere ist die Feststellung, dass sie die stärksten Veränderungen in den vorderen Darmabschnitten zeigten. Im Gegensatz zu den akut kranken Tieren scheint eine Beteiligung des caudalen Dünndarmes (Ileum) und besonders des Dickdarmes in den Hintergrund zu treten (siehe Abb. 1, Seite 24).

Abb. 1

Histologische Darmbefunde



3.3.3 Histologische Befunde an den übrigen Organen

Neben den vorwiegend degenerativen Veränderungen des Darmes bilden die Entzündungen der extraintestinalen Teile des Verdauungstraktes und des Respirationstraktes den Hauptteil der histologisch veränderten Organsysteme (Tab. 11, Seite 26/27).

Bei den Kontrolltieren fanden wir bei einzelnen Kälbern zur Hauptsache geringgradige Veränderungen an Vor- und Labmagen sowie vereinzelt Entzündungen an Nasenschleimhaut und Lunge.

Bei der Gruppe der akut diarrhäischen Kälber standen die entzündlichen Veränderungen der Darm- und Körperlymphknoten sowie des Labmagens im Vordergrund.

Bei Tieren mit chronischen Verdauungsstörungen wurden 2 x Vormagenmykosen diagnostiziert und stets eine Hypoplasie des Thymus festgestellt. Darüberhinaus zeigte sich, dass in dieser Gruppe neben den schwerwiegenden Veränderungen des Verdauungssystems noch eine Vielzahl von andern Organen entzündliche Veränderungen aufwies.

Tabelle 11: Histologische Befunde der übrigen Organe

Kalb- Nr.	Rumen- itis	Reticu- litis	Omasitis	Abomasitis ulcerativ erosiv	Rhinitis	Broncho- pneumonie	Lymphadenitis Körper Darm	Uebrige Organe
Kontrolltiere								
10				+		+		
12								Hydrocephalus int.
13						+	+	
20	+	++	+	+	+	+		Gingivitis
21	+	+			++		+	
22	+	+	+	+		+		
25					+			
31					+			
32	+		+					
37				+	+	+		
38			+					
Akute Diarrhoe								
11								Glossitis
19				+	++			
23				+	++			
27				+		+	+	
30	+			+		+	++	
33	+	+	+	+		+	+	Tracheitis
34	+	+	+		++		++	Glossitis, Omphalo- phlebitis
35			++				+	
36				++		+	+	

Fortsetzung Tabelle 11

Kalb- Nr.	Rumeni- tis	Reticu- litis	Omasitis	Abomasitis ulcerativ erosiv	Rhinitis	Broncho- pneumonie	Lymphadenitis Körper	Darm	Uebrigte Organe
<u>Chronische Verdauungsstörung</u>									
15	+++	++	+++	+				++	1)
16			+				+	+	2)
24	+	+	+			+	+		3)
26	++	++	++	+		+	+	++	4)
29						++		+	5)

+ = leichtgradig ++ = mittelgradig +++ = hochgradig

- 1) Vormagenmykose, Oesophagitis, Thymushypoplasie, Arthritis
- 2) Oesophagitis, Thymushypoplasie
- 3) Glossitis, Thymushypoplasie, Myokarddegeneration
- 4) Vormagenmykose, Gingivitis, Oesophagitis, Thymushypoplasie
- 5) Thymushypoplasie, Arthritis, Omphalophlebitis

3.4 Rasterelektronenmikroskopische Befunde an der Darm-schleimhaut

Jede Probe der in Tabelle 5, Seite 8, aufgeführten Darm-lokalisierungen wurde anhand folgender Beurteilungskrite-rien einem der 5 Veränderungsgrade zugeordnet (Tab. 12 so-wie Abbildungen auf den Seiten 30 und 31).

Tabelle 12: Veränderungsgrade

Verände- rungsgrad	Zotten- länge	Zotten- form	Zotten- fusionen	Zotten- ober- fläche	Zellab- lösung	Zell- grenzen	Mikro- villi
0 nicht verändert	lang	finger- förmig	---	glatt	(+)	Waben- struktur	lang, fein, zahl- reich
1 leicht verändert	meist lang, un- regel- mässig	finger- förmig, aber mit verbrei- teter Spitze od. Basis	verein- zelt	leicht höckrig	+	z.T. Wa- benstruk- tur	gering- gradig redu- ziert
2 mittelgra- dig ver- ändert	verkürzt	daumen- förmig	einzel	höckrig	bis ++	keine Wa- benstruk- tur an Spitze	kleiner, dicker
3 stark verändert	kurz	stummel- förmig	meist zahl- reich	stark höckrig	++ - +++	schlecht sichtbar	kurz, dick, wenig
4 sehr stark verändert	sehr kurz	kamm- förmig	ausge- prägt	zer- klüftet	unter- schied- lich + - +++	schlecht sichtbar	zerstört und ver- schmol- zen

Für das Colon wurden, entsprechend seiner Morphologie, eigene analoge Kriterien erarbeitet [in Anlehnung an Mebus (1975)]; siehe hierzu Tabelle 13.

Tabelle 13: Veränderungsgrade für Colon

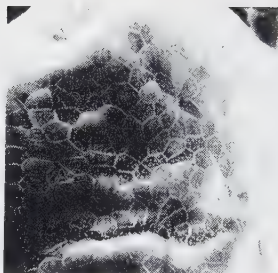
Veränderungsgrad	Kämme	Kryptöffnungen	Oberfläche	Zellablösung	Becherzellen
0	hoch, geschlossen	nicht sichtbar	glatt	(+)	viele
1	meist hoch, leicht geöffnet	meist nicht sichtbar	leicht höckrig	+	viele
2	abgeflacht, stellenweise offen	z. T. sichtbar	höckrig	bis ++	wenige
3	stellenweise fehlend	meist sichtbar	stark höckrig	++ - +++	einzelne
4	atrophiert	sichtbar und vergrößert	sehr stark höckrig	+++	fehlend

Die einzelnen Befunde sind in der Tabelle 14, Seite 32, zusammengestellt.

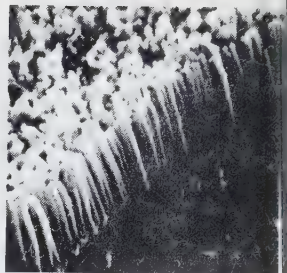
Bemerkenswert scheint uns überdies die Feststellung zu sein, dass wir bei einem 4-tägigen gesunden und einem 2-tägigen kranken Kalb (Nr. 10 und 23) im Colon deutliche zottenähnliche Strukturen gefunden haben. Diese Erhebungen der Schleimhaut ziehen in Reihen angeordnet bandartig über das juvenile Colon und heben sich auffällig von der umliegenden Dickdarmoberfläche ab (siehe Abbildungen auf Seite 31, unten).



nicht verändert (o): lange, fingerförmige Zotten (Kalb Nr. 21, Jejunum, 50x)



nicht verändert (o): glatte Zottenoberfläche mit wabenartig strukturierten Zellgrenzen (Kalb Nr.21, Jejunum, 500x)



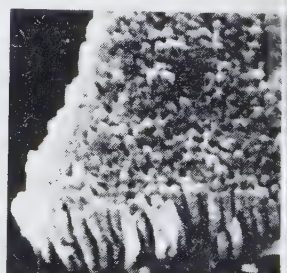
nicht verändert (o): zahlreiche, lange, feine Mikrovilli (Kalb Nr.18, Jejunum, 10'000x)



leicht verändert (1): unregelmässig lange Zotten mit veränderten Spitzen (Kalb Nr.10 Duodenum, 50x)



leicht verändert (1): leicht höckrige Zottenoberfläche mit geringer Zelliablösung (Kalb Nr.14, Ileum, 500x)



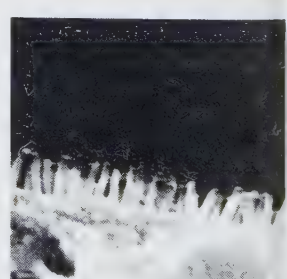
leicht verändert (1): geringradig reduzierte Mikrovilli (Kalb Nr. 36, Duodenum, 10'500x)



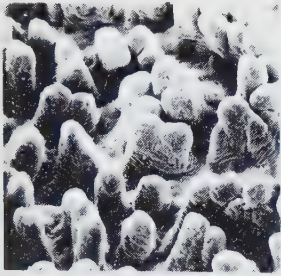
mittelgradig verändert (2): verkürzte, daumenförmige Zotten (Kalb Nr. 25, Duodenum, 50x)



mittelgradig verändert (2): höckrige Oberfläche und vermehrte Ablösung von Zellen (Kalb Nr. 33, Ileum, 500x)



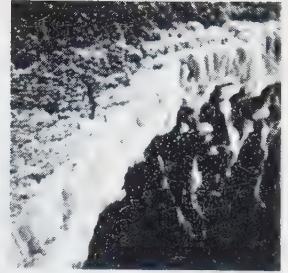
mittelgradig verändert (2): Mikrovilli sind kleiner und dicker (Kalb Nr.16 Ileum, 10'000x)



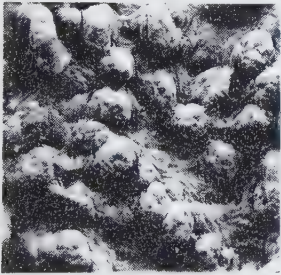
stark verändert (3): kurze stummelförmige Zotten mit Fusionen (Kalb Nr.29, Jejunum, 50x)



stark verändert (3): ausgeprägte Zellablösung an stark höckerigen Zottenspitzen (Kalb Nr.11, Ileum, 500x)



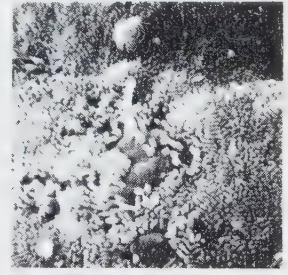
stark verändert (3): kurze, dicke Mikrovilli, (Kalb Nr.28 Ileum, 7'500x)



sehr stark verändert (4): extrem kurze, stark fusionierte Zotten (Kalb Nr.29, Duodenum, 50x)



sehr stark verändert (4): zerklüftete Zottenoberfläche mit starker Ablösung von Epithelzellen (Kalb Nr. 26, Duodenum 500x)



sehr stark verändert: (4) zerstörte und verschmolzene Mikrovilli (Kalb Nr.23, Ileum, 10'000x)



Zottenähnliche Struktur im 2 tägigen Colon (Kalb Nr.23, Colon, 15x)



Zottenähnliche Struktur im juvenilen Colon (Kalb Nr.23, Colon, 50x)



Zottenähnliche Struktur im juvenilen Colon (Kalb Nr.23 Colon, 100x)

Tabelle 14: Rasterelektronenmikroskopische Befunde
(Index siehe Tab. 12 und 13)

Kalb-Nr.	Duodenum	Jejunum	Ileum	Colonspirale
<u>Kontrolltiere</u>				
10	1	0	1	1
12	1	1	1	1
13	1	1	1	1
20	1	1	1	1
21	1	0	2	1
22	1	1	1	1
25	2	2	1	0
31	1	1	0	0
32	1	1	1	0
37	2	0	2	1
38	1	0	0	1
<u>Akute Diarrhoe</u>				
11	1	3	3	3
19	1	2	2	2
23	1	2	4	1
27	4	3	2	2
30	1	1	3	3
33	2	3	2	2
34	2	3	1	1
35	1	1	2	2
36	1	2	3	3
<u>Chronische Verdauungsstörung</u>				
15	3	4	2	-
16	3	3	2	2
24	2	2	1	1
26	4	3	3	1
29	4	3	2	1

Aus der Abbildung 2, Seite 34, geht hervor, dass die graduell am wenigsten veränderten Lokalisationen der gesunden Tiere das Jejunum und das Colon sind. Die am stärksten alterierte Oberfläche wurde in dieser Gruppe im Duodenum festgestellt.

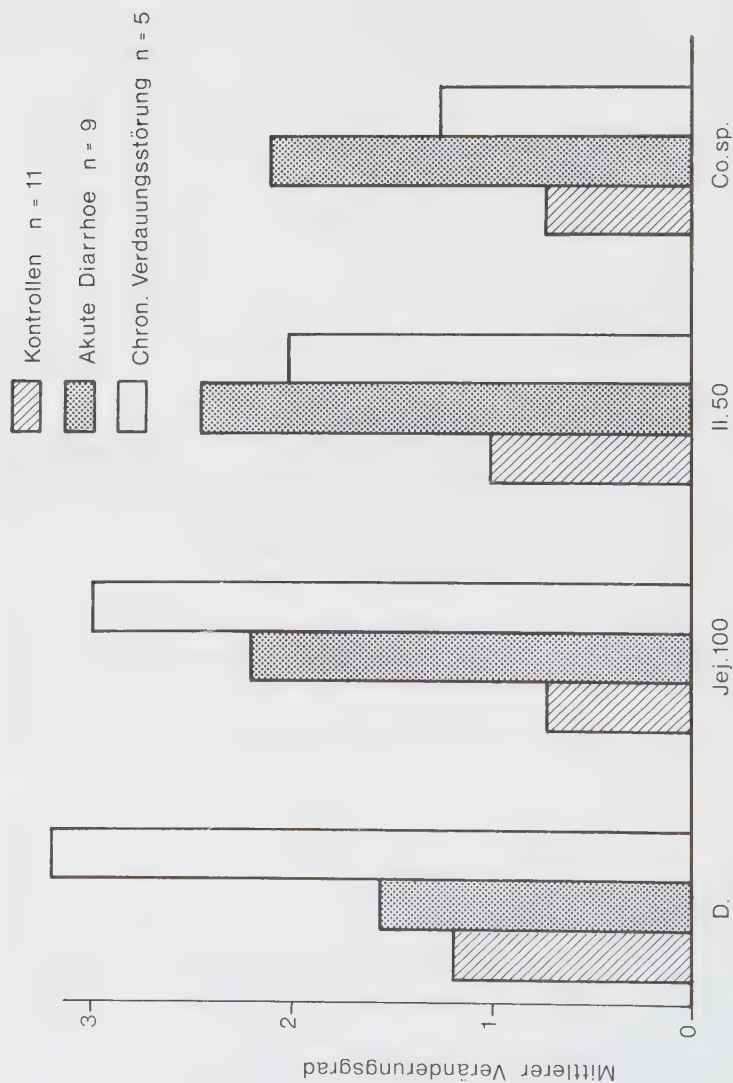
Im Gegensatz dazu weisen die Tiere mit akuter Diarrhoe, die in allen Lokalisationen stärkere Oberflächenveränderungen zeigen, im Duodenum das geringste Ausmass an Schleimhautdefekten auf. In dieser Gruppe haben wir im caudalen Dünndarmabschnitt (Ileum) die ausgedehntesten Oberflächenläsionen festgestellt.

Den grössten Unterschied zwischen gesunden und akut diarrhöischen Kälbern zeigt wie die histologische Untersuchung das Jejunum, das sich somit auch für rasterelektronenmikroskopische Beurteilungen als beste Untersuchungslokalisation erweist. Ebenfalls gute Indizien liefert aber auch das Ileum.

Bei Tieren mit chronischen Verdauungsstörungen sind bei rasterelektronenmikroskopischen Untersuchungen noch stärker als am histologischen Schnitt die Veränderungen am vorderen Dünndarmabschnitt nachweisbar. Im Ileum und Dickdarm hingegen sind in dieser Gruppe nur gering- bis mittelgradige Läsionen zu finden.

Abb. 2

Rasterelektronenmikroskopische Befunde



3.5 Histochemische Untersuchungsergebnisse

Die Enzyme des Darmepithels beurteilten wir nach der Intensität der histochemischen Reaktion am Kryostatschnitt. Dabei unterschieden wir zwischen dem Enzymgehalt an Zottenspitze, Zottenbasis und Krypten. Im Colon wurde nur zwischen Oberflächen- und Kryptenepithel unterschieden. An diesen Bewertungsstellen wurde die Stärke der Enzymreaktion in 4 Aktivitätsgraden (0/+/+/++) ausgedrückt. Anschliessend fassten wir diese Werte der Einzeltiere zu einem Gruppendurchschnitt für gesunde und akut diarrhöische Kälber zusammen.

Bei der graphischen Darstellung wurden für jeden Darmabschnitt diese durchschnittlichen Aktivitätsgrade in Form einer Säule aufgezeichnet. Somit bedeutet der Wert einer Säule die gesamte Enzymaktivität von 100 %. Die in den Säulenabschnitten angegebenen Zahlenwerte stellen die prozentualen Anteile von Enzymaktivität in Zottenspitze, Zottenbasis und Krypten dar.

Die Resultate der untersuchten Enzyme sind in den Abbildungen 3 bis 8 graphisch dargestellt. Die Einzelwerte wurden in den Tabellen 15 bis 20 zusammengefasst.

3.5.1 Alkalische Phosphatase

Die alkalische Phosphatase zeigte bei den Kontrolltieren die grösste Aktivität im cranialen Dünndarmbereich. Die hohen Enzymgehalte von Duodenum und vorderem Jejunum verringerten sich leicht zur Mitte des Jejunums hin. Nach einer stärkeren Abnahme zum Ileum verkleinerten sich die Werte allmählich bis ins Colon, an dessen Oberfläche nur noch geringe Mengen festgestellt wurden.

Bei Kälbern mit akuter Diarrhoe ist die Aktivität in allen Darmlokalisationen vermindert. Im Duodenum und vorderen Jejunum ist sie am wenigsten reduziert, erreicht aber doch nur gut 2/3 der Werte der Kontrolltiere. In beiden untersuchten Ileumproben sinkt sie sogar auf 10 % des Normalgehaltes ab.

Aus den prozentualen Anteilen von Zottenspitze, Zottenbasis und Krypten an der Gesamtaktivität geht hervor, dass im gesunden Dünndarm die alkalische Phosphatase sich im cranialen Teil gleichmässig über die ganze Zotte verteilt, im hinteren Abschnitt (Ileum) der Anteil an der oberen Zottenhälfte überwiegt.

Bei kranken Tieren ändern sich diese Verteilungsverhältnisse nur im vorderen Ileum, wo sich der sehr stark verminderte Enzymgehalt nur noch an den Zottenspitzen zeigt und im restlichen Epithel nicht mehr nachweisbar ist.

Vergleicht man den Gehalt an alkalischer Phosphatase des ganzen Darmtraktes zwischen gesunden und an Durchfall leidenden Kälbern, so stellt man fest, dass dieser im kranken Darm um 60 % vermindert ist [siehe Tab. 15, Seite 37: Differenz ($S_k - S_a$), gemittelter Prozentwert der 7 untersuchten Darmlokalisationen].

3.5.2 Saure Phosphatase

Hohe Aktivität im cranialen Dünndarmabschnitt zeigt auch die in Lysosomen vorkommende saure Phosphatase. Sie erreicht bei Kontrolltieren ihren höchsten Wert im vorderen Jejunum. Weiter caudal im Jejunum 420 weist dieses Enzym bereits einen geringeren Gehalt als das Duodenum auf, und die Aktivität sinkt von der Jejunummitte bis ins craniale Ileum sogar um 50 % ab. Nach diesem starken Abfall verringern sich die Werte vom Ileum zum Colon nur noch allmählich.

Die durchschnittlichen Enzymaktivitäten bei kranken Tieren, deren Höchstwert im Duodenum liegt, zeichnen sich im Gegensatz zu den gesunden durch einen starken Enzymrückgang bereits im vorderen Teil des Jejunums aus. Ihre Werte sind in allen untersuchten Darmabschnitten kleiner als die der Kontrolltiere. Den grössten Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen fanden wir in der Mitte des Jejunums, wo der Enzymgehalt um mehr als die Hälfte kleiner ist als bei klinisch gesunden Kälbern. Der erkrankte Darm zeigt durchschnittlich einen um 30 % reduzierten Gehalt an saurer Phosphatase.

Die Verteilung des Enzyms auf der Darmoberfläche, wie wir sie aus den prozentualen Anteilen von Zottenspitzen, Zottenbasis und Krypte ablesen können, führt zur Feststellung, dass beim gesunden Tier die Zotten der vorderen Dünndarmhälfte einen gleichmässigen, im Ileum dagegen die Spitzen den grösseren Enzymgehalt aufweisen.

Die kranken Tiere zeigen ausser im Jejunum 420, wo der Gehalt an der Zottenbasis nur etwa einen Drittel ausmacht, in allen Darmlokalisationen eine gleichmässig verteilte Enzymaktivität von der Basis bis zur Zottenspitze.

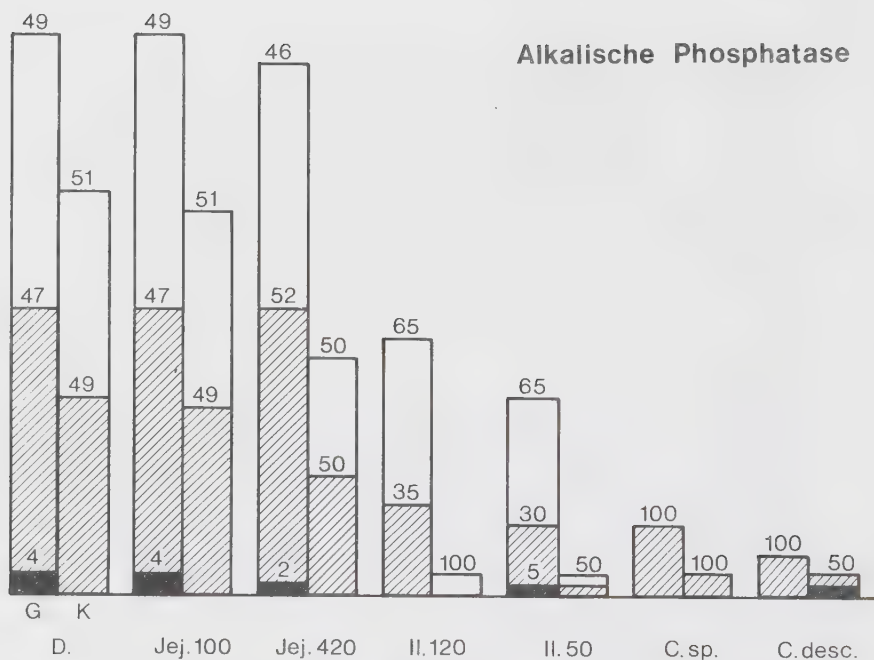
Tabelle 15: Alkalische Phosphatase

Bewertungs- stelle	Duodenum		Jej.100		Jej.420		Il. 120		Il. 50		Co.sp.		Co.desc.	
	mAl)	%2)	mA	%	mA	%	mA	%	mA	%	mA	%	mA	%
<u>Kontrollen</u>														
Zottenspitze	2,8	49	2,8	49	2,5	46	1,7	65	1,3	65				
Zottenbasis	2,7	47	2,7	47	2,8	52	0,9	35	0,6	30	0,7	100	0,4	100
Krypte	0,2	4	0,2	4	0,1	2	0	-	0,1	5	0	-	0	-
Summe (S _k)	5,7	100	5,7	100	5,4	100	2,6	100	2,0	100	0,7	100	0,4	100
<u>Akute Diarrhoe</u>														
Zottenspitze	2,1	51	2,0	51	1,2	50	0,2	100	0,1	50				
Zottenbasis	2,0	49	1,9	49	1,2	50	0	-	0,1	50	0,2	100	0,1	50
Krypte	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0,1	50
Summe (S _A)	4,1	100	3,9	100	2,4	100	0,2	100	0,2	100	0,2	100	0,2	100
Differenz (S _k - S _A)	1,6	28 ³⁾	1,8	32	3,0	56	2,4	92	1,8	90	0,5	71	0,2	50

Tabelle 16: Saure Phosphatase

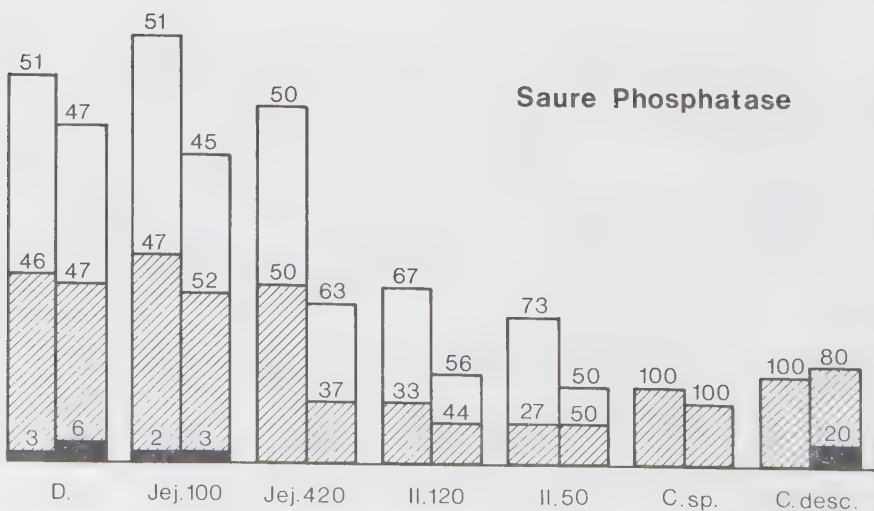
Bewertungs- stelle	Duodenum		Jej.100		Jej.420		Il. 120		Il. 50		Co.sp.		Co.desc.	
	mAl)	%2)	mA	%	mA	%	mA	%	mA	%	mA	%	mA	%
<u>Kontrollen</u>														
Zottenspitze	2,0	51	2,2	51	1,8	50	1,2	67	1,1	73				
Zottenbasis	1,8	46	2,0	47	1,8	50	0,6	33	0,4	27	0,8	100	0,9	100
Krypte	0,1	3	0,1	2	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
Summe (S _k)	3,9	100	4,3	100	3,6	100	1,8	100	1,5	100	0,8	100	0,9	100
<u>Akute Diarrhoe</u>														
Zottenspitze	1,6	47	1,4	45	1,0	63	0,5	56	0,4	50				
Zottenbasis	1,6	47	1,6	52	0,6	37	0,4	44	0,4	50	0,6	100	0,8	80
Krypte	0,2	6	0,1	3	0	-	0	-	0	-	0	-	0,2	20
Summe (S _A)	3,4	100	3,1	100	1,6	100	0,9	100	0,8	100	0,6	100	1,0	100
Differenz (S _k - S _A)	0,5	13 ³⁾	1,2	28	2,0	56	0,9	50	0,7	47	0,2	25	-0,1	-11

- 1) mittlere Enzymaktivität
- 2) prozentualer Anteil der Bewertungsstellen am Summenwert
- 3) prozentualer Anteil der Differenz am Summenwert der Kontrollen



Krypte
 Zottenbasis + Colonoberfläche
 Zottenspitze

Abb. 4



3.5.3 Bernsteinsäuredehydrogenase

Die für aktive Absorption und Transport verantwortliche Bernsteinsäuredehydrogenase der Mitochondrien zeigt ebenfalls im vorderen Dünndarmteil das Hauptgewicht ihrer Aktivität (Maximum Jej.100). Im Ileum ist ihr Gehalt um fast die Hälfte kleiner und erreicht im Colon nur noch ein Drittel der Jejunumwerte.

Bei kranken Tieren fällt vor allem der um rund 30 % verringerte Gehalt im Duodenum und Jejunum auf. Die Aktivität in Ileum und Colon dagegen erreicht annähernd die Normalwerte.

Die differenzierte Untersuchung der Enzymverteilung ergab bei gesunden und kranken Tieren abgestufte Enzymgehalte für Zottenspitzen, Zottenbasis und Krypten. So liegt am oberen Teil der Zotte rund 50 %, an der Basis etwa 40 % und in den Krypten ungefähr 10 % des gesamten Enzymgehalts. Dabei zeigt sich, dass neben dem durchwegs reduzierten Gesamtgehalt bei kranken Tieren schon der prozentuale Anteil der Krypten vermindert ist.

3.5.4 Leuzinaminopeptidase

Die Leuzinaminopeptidase, die in den Mikrovilli als Verdauungsenzym kleinere Peptide hydrolysiert, zeigt ihre Hauptaktivität erst im Ileum. So steigt ihr Gehalt, der im Duodenum nur sehr gering ist, nach caudal über das Jejunum immer stärker an, erreicht seinen Höhepunkt im Ileum und fällt dann gegen das Colon hin wieder sehr steil ab.

Die Unterschiede zwischen gesunden und kranken Tieren sind im Ileum nicht sehr gross und betragen rund 20 %, steigen aber in den cranialen Dünndarmabschnitten und im Colon doch auf über 50 % an.

Die lokale Enzymverteilung an den Zotten zeigt, dass die Leuzinaminopeptidase am stärksten in der unteren Zottenhälfte ausgebildet ist. Bei kranken Tieren wird der prozentuale Anteil der Zottenbasis an der Gesamtaktivität noch etwas grösser, da der Enzymgehalt an den Spitzen abnimmt.

Tabelle 17: Bernsteinsäuredehydrogenase

Bewertungs- stelle	Duodenum		Jej.100		Jej.420		Il. 120		Il. 50		Co.sp.		Co.desc.	
	mA ¹⁾	% ²⁾	mA	%	mA	%	mA	%	mA	%	mA	%	mA	%
<u>Kontrollen</u>														
Zottenspitzen	2,7	53	2,8	50	2,7	51	1,4	47	1,3	45				
Zottenbasis	2,0	39	2,2	39	2,2	41	1,3	43	1,3	45	1,3	76	1,6	80
Krypte	0,4	8	0,6	11	0,4	8	0,3	10	0,3	10	0,4	24	0,4	20
Summe (S _k)	5,1	100	5,6	100	5,3	100	3,0	100	2,9	100	1,7	100	2,0	100
<u>Akute Diarrhoe</u>														
Zottenspitzen	1,9	54	2,0	54	1,9	49	1,5	52	1,1	52				
Zottenbasis	1,3	37	1,4	38	1,7	43	1,2	41	0,9	43	1,4	82	1,4	87
Krypte	0,3	9	0,3	8	0,3	8	0,2	7	0,1	5	0,3	18	0,2	13
Summe (S _a)	3,5	100	3,7	100	3,9	100	2,9	100	2,1	100	1,7	100	1,6	100
Differenz (S _k - S _a)	1,6	31 ³⁾	1,9	34	1,4	26	0,1	3	0,8	28	0	-	0,4	20

Tabelle 18: Leuzinaminopeptidase

Bewertungs- stelle	Duodenum		Jej.100		Jej.420		Il. 120		Il. 50		Co.sp.		Co.desc.	
	mA ¹⁾	% ²⁾	mA	%	mA	%	mA	%	mA	%	mA	%	mA	%
<u>Kontrollen</u>														
Zottenspitze	0,2	67	0,9	47	1,9	40	2,5	44	2,6	47				
Zottenbasis	0,1	33	0,9	47	2,4	51	2,8	49	2,7	49	1,0	100	1,2	92
Krypte	0	-	0,1	6	0,4	9	0,4	7	0,2	4	0	-	0,1	8
Summe (S _k)	0,3	100	1,9	100	4,7	100	5,7	100	5,5	100	1,0	100	1,3	100
<u>Akute Diarrhoe</u>														
Zottenspitze	0	-	0,2	25	1,7	37	2,0	42	1,8	43				
Zottenbasis	0	-	0,5	62	2,4	52	2,8	58	2,3	55	0,5	100	0,3	100
Krypte	0	-	0,1	13	0,5	11	0	-	0,1	2	0	-	0	-
Summe (S _a)	0	-	0,8	100	4,6	100	4,8	100	4,2	100	0,5	100	0,3	100
Differenz (S _k - S _a)	0,3	100 ³⁾	1,1	58	0,1	2	0,9	16	1,3	24	0,5	50	1,0	77

1) mittlere Enzymaktivität

2) prozentualer Anteil der Bewertungsstellen am Summenwert

3) prozentualer Anteil der Differenz am Summenwert der Kontrollen

Abb. 5

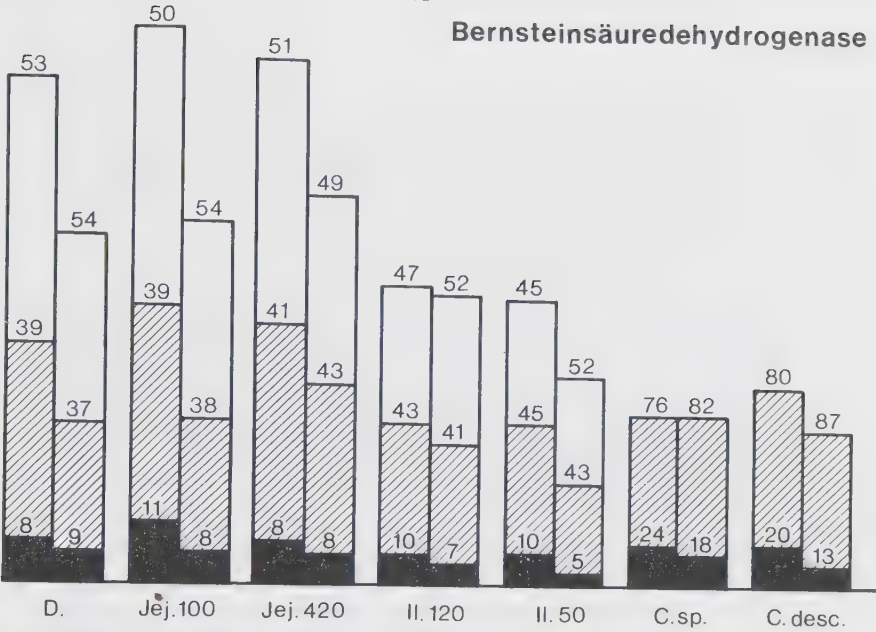
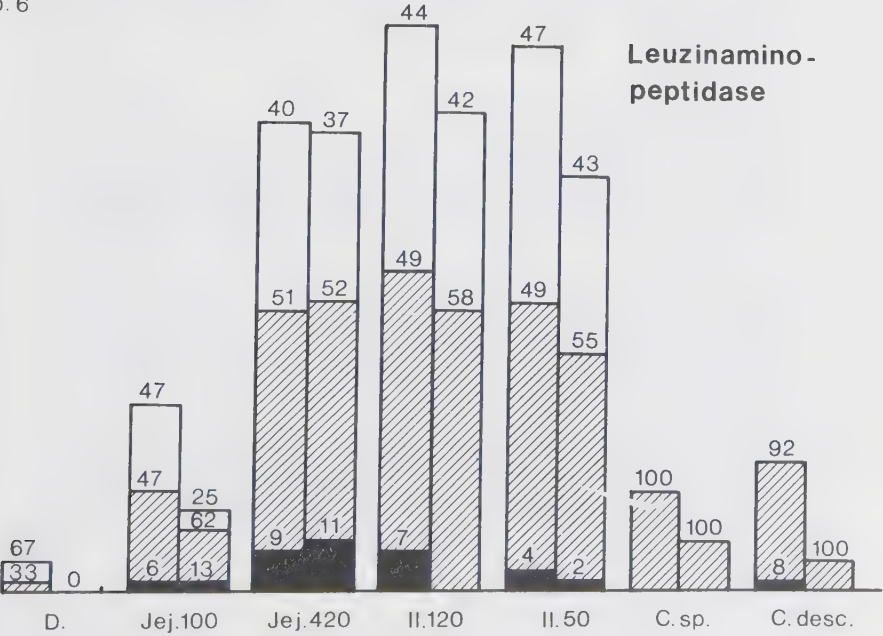


Abb. 6



3.5.5 Laktase

Das Schwergewicht der Laktase, die in Mikrovilli Disaccharide enzymatisch abbaut, liegt eindeutig in Duodenum und Jejunum. Ihr Gehalt steigt vom Duodenum bis in die Mitte des Jejunums gleichmässig und ziemlich stark an, fällt zum Ileum hin massiv ab und lässt sich in den Colonlokalisationen nicht mehr nachweisen.

Diese Konzentration des Laktasegehaltes im cranialen Dünndarmteil zeigt sich auch bei kranken Tieren. Sie unterscheiden sich von den gesunden vor allem dadurch, dass ihre Durchschnittswerte vom Duodenum zum vorderen Jejunum wohl etwas zunehmen, dann aber abnehmen, so dass sie in der Mitte des Jejunums bereits einen Verlust von 30 % aufweisen, der im Ileum noch wesentlich grösser wird. Gesamthaft zeigte der diarrhöische Darmtrakt einen um 48 % reduzierten Laktasegehalt [siehe Tab. 19, Seite 43, : Differenz ($S_K - S_a$), gemittelter Prozentwert der 7 untersuchten Darmlokalisationen].

Auffallend an der Enzymverteilung ist die Feststellung, dass bei kranken Tieren vor allem der prozentuale Anteil der Zottenspitzen reduziert ist. Den grössten Laktasegehalt konnten wir jeweils an der Zottenbasis nachweisen. In den Krypten, in denen zwischen 10 % und 20 % der Gesamtaktivität festgestellt wurde, nimmt der Anteil vom Duodenum zur Jejunummitte in beiden Gruppen gleichmässig zu, stellt aber bei den kranken Tieren wegen des verminderten Gesamtwertes höhere Prozentzahlen dar.

3.5.6 Unspezifische Esterase

Die unspezifische Esterase zeigt ihre Hauptaktivität im vorderen Dünndarmbereich. Den höchsten Enzymgehalt fanden wir im vorderen Jejunum. Nach einer geringeren Abnahme bis in die Mitte des Jejunums folgt ein rund 50 %-iger Rückgang ins Ileum, der sich in gleicher Weise im Colon fortsetzt.

Bei kranken Tieren bleibt ihr reduzierter Gehalt vom Duodenum zum Anfang des Jejunums unverändert und sinkt dann in den caudaleren Darmabschnitten recht stark ab. Die grössten Unterschiede zu den gesunden Kälbern zeichnen sich mit durchschnittlich 56 % in beiden Ileumlokalisationen ab.

Vergleichen wir den gesamten Darmtrakt von gesunden und akut diarrhöischen Kälbern, so stellen wir fest, dass der Gehalt an unspezifischer Esterase bei letzteren 41 % geringer ist.

Tabelle 19: Laktase

Bewertungs- stelle	Duodenum		Jej.100		Jej.420		Il. 120		Il. 50		Co.sp.		Co.desc.	
	mA ¹⁾	% ²⁾	mA	%	mA	%	mA	%	mA	%	mA	%	mA	%
<u>Kontrollen</u>														
Zottenspitze	1,6	33	2,2	38	2,5	38	1,3	48	0,8	67				
Zottenbasis	2,6	54	2,7	47	2,9	44	1,3	48	0,4	33	0	-	0	-
Krypte	0,6	13	0,9	15	1,2	18	0,1	4	0	-	0	-	0	-
Summe (S _k)	4,8	100	5,8	100	6,6	100	2,7	100	1,2	100	0	-	0	-
<u>Akute Diarrhoe</u>														
Zottenspitze	1,2	29	1,5	31	1,2	26	0,2	40	0	-				
Zottenbasis	2,3	56	2,4	49	2,2	48	0,3	60	0	-	0	-	0	-
Krypte	0,6	15	1,0	20	1,2	26	0	-	0	-	0	-	0	-
Summe (S _a)	4,1	100	4,9	100	4,6	100	0,5	100	0	-	0	-	0	-
Differenz (S _k - S _a)	0,7	15 ³⁾	0,9	16	2,0	30	2,2	82	1,2	100	0	-	0	-

Tabelle 20: Unspezifische Esterase

Bewertungs- stelle	Duodenum		Jej.100		Jej.420		Il. 120		Il. 50		Co.sp.		Co.desc.	
	mA ¹⁾	% ²⁾	mA	%	mA	%	mA	%	mA	%	mA	%	mA	%
<u>Kontrollen</u>														
Zottenspitze	2,2	38	2,9	43	2,7	42	2,0	56	1,7	52				
Zottenbasis	2,8	48	2,8	42	2,7	42	1,3	36	1,4	42	1,3	87	1,5	83
Krypte	0,8	14	1,0	15	1,0	16	0,3	8	0,2	6	0,2	13	0,3	17
Summe (S _k)	5,8	100	6,7	100	6,4	100	3,6	100	3,3	100	1,5	100	1,8	100
<u>Akute Diarrhoe</u>														
Zottenspitze	2,0	38	2,1	40	1,7	42	1,0	67	0,8	53				
Zottenbasis	2,6	49	2,5	47	1,7	42	0,5	33	0,7	47	0,8	100	0,6	86
Krypte	0,7	13	0,7	13	0,6	16	0	-	0	-	0	-	0,1	14
Summe (S _a)	5,3	100	5,3	100	4,0	100	1,5	100	1,5	100	0,8	100	0,7	100
Differenz (S _k - S _a)	0,5	9 ³⁾	1,4	21	2,4	38	2,1	58	1,8	55	0,7	47	1,1	61

1) mittlere Enzymaktivität

2) prozentualer Anteil der Bewertungsstellen am Summenwert

3) prozentualer Anteil der Differenz am Summenwert der Kontrollen

Abb. 7

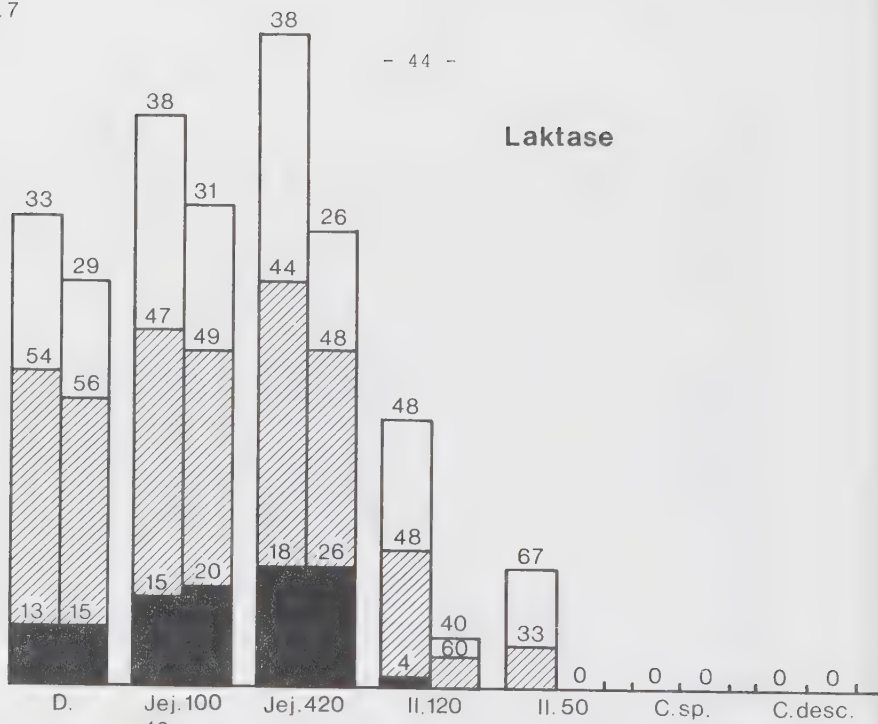
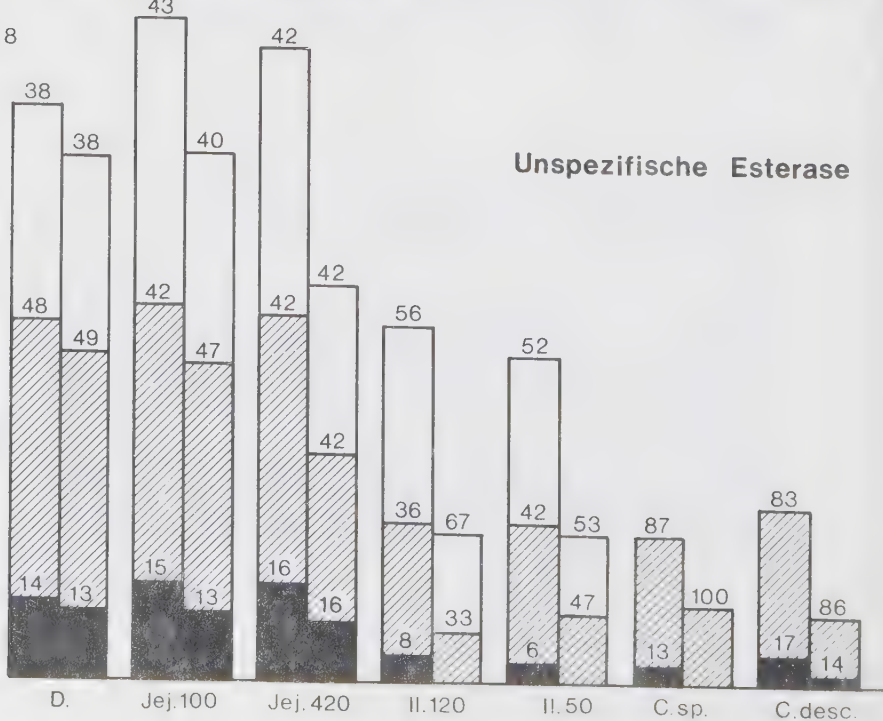


Abb. 8



Die Verteilung dieses Enzyms auf Zottenspitze, Zottenbasis und Krypte bleibt bei beiden Gruppen ungefähr gleich, wobei aber bemerkt werden muss, dass der Anteil der Kryptenaktivität bei kranken Tieren vom Duodenum her ständig abnimmt und am Anfang des Ileums verschwindet.

3.5.7 Histochemie der Kälber mit chronischer Verdauungsstörung

Die Ergebnisse der histochemischen Untersuchungen bei Kälbern, die an chronischen Magendarmstörungen litten, sind denen von gesunden Tieren sehr ähnlich. So zeigen zum einen die Durchschnittswerte von allen 7 Darmlokalisationen für alkalische Phosphatase, Bernsteinsäuredehydrogenase und Laktase geringgradig verminderte Aktivitäten. Zum andern sind die durchschnittlichen Gehalte für saure Phosphatase, Leuzinaminopeptidase und unspezifische Esterase dagegen etwas grösser als bei den gesunden Kälbern. Weder aus den Enzymverteilungen an den Zotten noch den durchschnittlichen Aktivitäten in den verschiedenen Darmlokalisationen konnten auffällige Unterschiede zu den gesunden Kälbern festgestellt werden.

3.6 Resultate der quantimetrischen Oberflächenmessungen

Mit den Messergebnissen der Darmoberfläche wurden zwei statistische Auswertungen durchgeführt.

In einer ersten verglichen wir alle Resultate der gesunden Tiere mit denen der kranken. Dabei konnten die grundsätzlichen Unterschiede in den Darmstrukturen dieser Kälbergruppen festgestellt werden. Die durchschnittlichen Messwerte jeder untersuchten Lokalisation von gesunden, akut diarrhöischen und chronisch kranken Tieren sind in der Tabelle 21, Seite 46, einander gegenübergestellt. Die angegebenen Zahlen stellen für jede der 5 Dünndarmlokalisationen den Durchschnittswert von je 30 Messungen bei 11 gesunden, 9 akut kranken und 5 chronisch kranken Tieren dar. Die Zottenoberfläche gibt die mit π multiplizierte Projektionsfläche (= Fläche der Seitenansicht) der durchschnittlichen Zotte wieder.

Wie wir in der histologischen und rasterelektronenmikroskopischen Untersuchung feststellten, lagen bei Kälbern derselben Untersuchungsgruppe in den einzelnen Darmabschnitten erhebliche Unterschiede vor. So konnten weder bei gesunden Tieren alle Darmlokalisationen als unverändert, noch bei kranken alle als verändert beurteilt werden.

Tabelle 21: Quantimetrische Messresultate (unselektiert)

	Kontrollen n = 11		akute Diarrhoe n = 9		chron. Verdauungs- störung n = 5	
	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
<u>Kryptenlänge (mm)</u>						
Duodenum	0,238	0,039	0,323	0,076	0,323	0,071
Jejunum 100	0,206	0,027	0,275	0,061	0,304	0,108
Jejunum 420	0,198	0,044	0,285	0,074	0,248	0,082
Ileum 120	0,177	0,042	0,290	0,076	0,203	0,030
Ileum 50	0,183	0,034	0,283	0,079	0,242	0,050
<u>Zottenbasis- breite (mm)</u>						
Duodenum	0,222	0,045	0,266	0,027	0,298	0,068
Jejunum 100	0,199	0,031	0,249	0,037	0,254	0,031
Jejunum 420	0,197	0,045	0,252	0,044	0,252	0,033
Ileum 120	0,152	0,024	0,195	0,027	0,202	0,030
Ileum 50	0,154	0,035	0,198	0,026	0,213	0,041
<u>Zottenlänge (mm)</u>						
Duodenum	0,890	0,190	0,790	0,350	0,449	0,272
Jejunum 100	1,119	0,255	0,708	0,357	0,449	0,274
Jejunum 420	1,101	0,145	0,622	0,258	0,421	0,072
Ileum 120	0,692	0,236	0,468	0,148	0,391	0,118
Ileum 50	0,644	0,116	0,402	0,120	0,490	0,102
<u>Zottenoberfläche (mm²)</u>						
Duodenum	0,504	0,142	0,481	0,250	0,282	0,160
Jejunum 100	0,632	0,174	0,387	0,232	0,235	0,190
Jejunum 420	0,626	0,141	0,358	0,182	0,211	0,039
Ileum 120	0,302	0,122	0,216	0,089	0,171	0,059
Ileum 50	0,279	0,075	0,187	0,076	0,233	0,078

den. Um nun aber die echten Unterschiede zwischen gesunden und lädierten Zotten aufzuzeigen, wurden in einer zweiten Auswertung nur noch die morphologisch nicht oder leichtgradig veränderten Lokalisationen der Kontrolltiere mit den mindestens mittelgradig veränderten der diarrhäischen Kälber (entsprechend Tab. 10, Seite 22) verglichen.

Aus den Messresultaten der klinisch gesunden Tiere geht hervor, dass ihre Darmschleimhaut mit rund 1 mm langen und 0,2 mm breiten Zotten besetzt ist, deren durchschnittliche Oberfläche etwa 0,5 mm² beträgt. Die Ausdehnung der Kryptenschicht erreicht ungefähr 0,2 mm (siehe Tab. 21, Seite 46).

Betrachtet man an gesunden Tieren den Verlauf dieser 4 Messgrößen vom Duodenum über den ganzen Dünndarm bis ins Ileum, so stellt man fest, dass die Kryptenschicht im Duodenum am höchsten ist und nach caudal stets etwas niedriger wird. Eine ähnliche Abnahme zeigt sich auch bei der Zottenbasisbreite, wobei die Darmzotten von vorn nach hinten allmählich schmaler werden. Die Länge der Zotten nimmt hingegen vom Duodenum zum Jejunum hin zu, an dessen Anfang sie die grössten Werte erreicht und sinkt im Ileum auf fast die Hälfte ab. Einen analogen Verlauf konnten wir auch für die Zottenoberfläche nachweisen.

Die akut diarrhäischen Kälber zeigen im Vergleich zu den gleichaltrigen gesunden Tieren kürzere, breitere Zotten mit einer entsprechend kleineren Oberfläche und einer höheren Kryptenschicht. So geht aus der Zusammenstellung hervor, dass bei gleichem cranio-caudalem Verlauf wie bei den gesunden Tieren, die Zotten der kranken Tiere im Durchschnitt um ein Viertel (25,9 %) breiter und ca. ein Drittel (32,3 %) kürzer sind. Die mittlere Oberfläche pro Zotte ist um 30 % kleiner und die Kryptenschicht sogar um 46 % höher. Es ist bemerkenswert, dass die Oberfläche trotz der verbreiterten Zotte sich in der gleichen Größenordnung wie die Zottenlänge reduziert.

Aus den Messergebnissen der 5 chronisch kranken Tiere geht hervor, dass sie denen der akut kranken Tiere ähnlich, graduell aber wesentlich stärker verändert sind. Die Zotten sind in der Mitte des Jejunums um 62 % kürzer als bei den gesunden, und deren Oberfläche um 66 % geringer. Weiter fällt auf, dass die Unterschiede am grössten im cranialen Dünndarmbereich sind.

Die Messergebnisse wurden mit Diskriminanzanalysen statistisch ausgewertet. Die 4 Messgrößen erwiesen sich mit einer 100 %-igen Trennung zwischen den einzelnen Gruppen als sehr gutes Merkmal zur Differenzierung von gesunden und diarrhäischen Kälbern.

Die in der Tabelle 22, Seite 49, zusammengestellten Werte umfassen wie einleitend erwähnt, nur noch die Messresultate der morphologisch unwesentlich veränderten (Grad 0 und 1) Darmabschnitte von gesunden und der histologisch eindeutig veränderten (Grad 2 bis 4) Lokalisationen von akut diarrhöischen Kälbern. In den 4 ersten Kolonnen sind dabei die direkt gemessenen Grössen und in den folgenden die aus ihnen berechneten Indexzahlen angegeben. Es handelt sich um die Verhältnisse zwischen Zottenoberfläche zu Zottenlänge (F/L), zwischen Zottenoberfläche zu Zottenbreite (F/B), zwischen Zottenlänge zu Zottenbreite (ZL/B) sowie zwischen Zottenlänge zu Kryptenlänge (ZKV).

Bei dieser zweiten statistischen Auswertung, die nach morphologischen Gesichtspunkten vorgenommen wurde, ergaben sich sowohl für die Kryptenlänge als auch für die Zottenbasisbreite sehr ähnliche Werte wie bei der ersten. Die Resultate von Zottenlänge und Zottenoberfläche aber wiesen erwartungsgemäss deutlichere Unterschiede zwischen intakter und veränderter Zottenstruktur auf.

Neben dieser Uebereinstimmung zwischen der qualitativen morphologischen und der quantitativen Zottenbeschreibung durch die direkte Messung können anhand der 2. Zusammenstellung (Tab. 22, Seite 49) auch die Unterschiede zwischen gesunden und lädierten Dünndarmzotten gezeigt werden. So wiesen wir für die Zottenlänge Differenzen zwischen 0,710 mm oder 58 % im Jej.100 und 0,417 mm oder 44 % im Duodenum nach und erhielten einen durchschnittlichen Verlust der Zottenlänge von 53 % beim akut erkrankten Darm. Aus der Tabelle 22, Seite 49, sowie deren graphischer Darstellung in Abb. 9, Seite 50, geht hervor, dass am gesunden Darm im Anfang des Jejunums die längsten und im Ileum 50 die kürzesten Zotten gemessen wurden.

Die erkrankten Zotten dagegen sind in allen Abschnitten ungefähr gleich kurz. Die für die Verdauungsfunktion relevante Zottenoberfläche zeigt noch etwas grössere Unterschiede. Im Jej.100 ist die Differenz am grössten. Sie beträgt durchschnittlich pro Zotte $0,436 \text{ mm}^2$ oder 63 %.

Tabelle 22: Quantimetrische Messresultate (durch histologische Untersuchung selektiert)

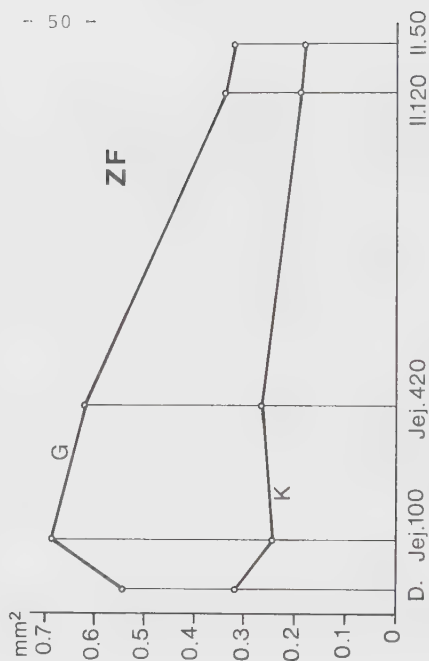
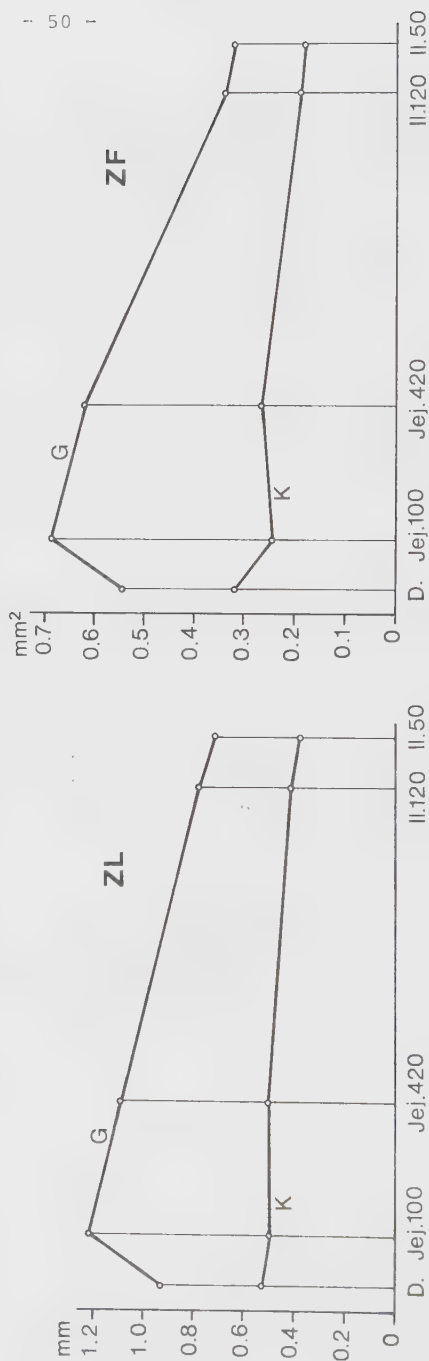
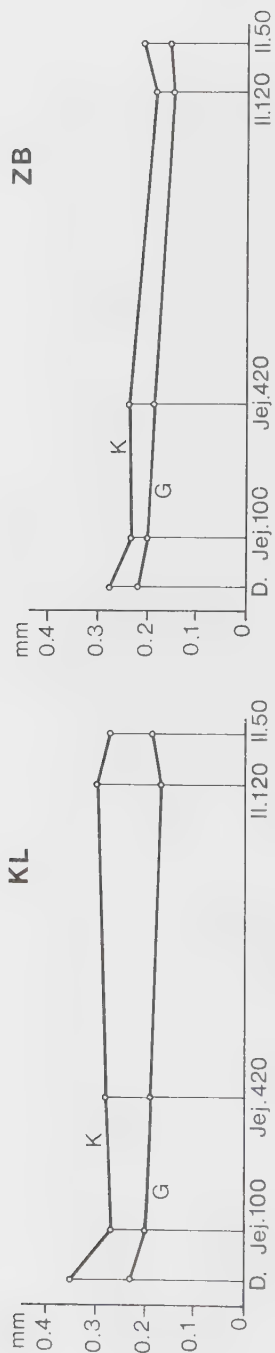
	KL (mm)	ZB (mm)	ZL (mm)	ZF (mm ²)	F/L	F/B	ZL/B	ZKV
Duodenum	0,236 ¹⁾	0,221	0,947	0,545	0,58	2,53	4,47	4,14
	0,355 ²⁾	0,278	0,531	0,326	0,58	1,15	1,88	1,44
Jejunum 100	0,202	0,201	1,217	0,692	0,57	3,50	6,22	6,13
	0,274	0,238	0,507	0,256	0,50	1,13	2,24	1,84
Jejunum 420	0,198	0,196	1,102	0,625	0,56	3,23	5,84	5,75
	0,282	0,240	0,508	0,277	0,54	1,16	2,15	1,87
Ileum 120	0,174	0,160	0,779	0,348	0,44	2,21	4,97	4,65
	0,297	0,184	0,428	0,191	0,43	1,02	2,32	1,46
Ileum 50	0,194	0,159	0,716	0,328	0,46	2,11	4,68	3,80
	0,275	0,203	0,379	0,181	0,46	0,86	1,84	1,49
Total	0,203	0,191	0,982	0,532	0,53	2,80	5,30	5,00
	0,292	0,223	0,464	0,238	0,49	1,06	2,10	1,63

1) gesunde Darmschleimhaut

2) erkrankte Darmschleimhaut

Zeichen: KL: Kryptenlänge
 ZB: Zottenbasisbreite
 ZL: Zottenlänge
 ZF: Zottenoberfläche
 F/L: Zottenoberfläche/Zottenlänge
 F/B: Zottenoberfläche/Zottenbreite
 ZL/B: Zottenlänge/Zottenbreite
 ZKV: Zotten-Krypten-Verhältnis

Abb. 9



Da aber die gesunde, fingerförmig schlanke Zotte durch Erkrankung kurz und breit wird, wäre es denkbar, dass ihre Oberfläche gleich bleiben würde. Aus diesem Grunde untersuchten wir verschiedene Quotienten.

a) Fläche/Länge (F/L)

Das Verhältnis zwischen Oberfläche zu Länge beträgt sowohl bei gesunden als auch bei lädierten Zotten in allen untersuchten Lokalisationen ca. 0,5. Die durchschnittlichen Unterschiede lagen mit 3 % im Bereich der Messgenauigkeit.

Daraus ergibt sich für den Morphologen die erstaunliche Feststellung, dass demzufolge die Oberfläche einer Zotte, ob gesund oder krank, ungefähr die halbe Länge ausmacht.

Dieser für die einzelnen Lokalisationen auffällig konstante Quotient erlaubt es, aus der relativ einfach zu bestimmenden Zottenlänge direkt Rückschlüsse auf die Zottenoberfläche zu ziehen.

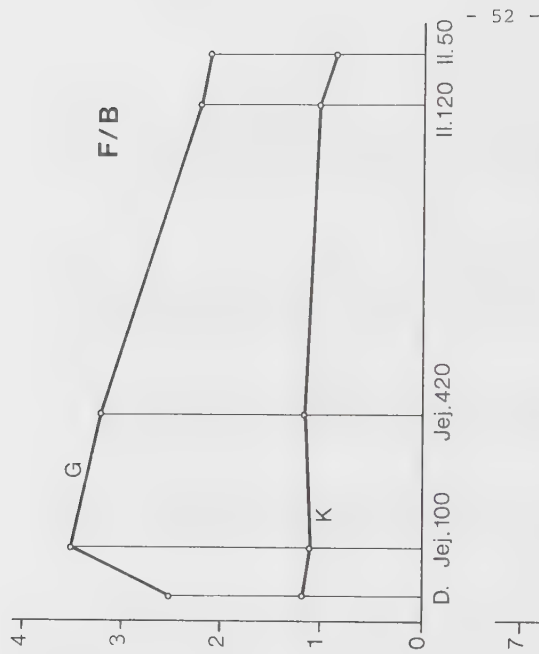
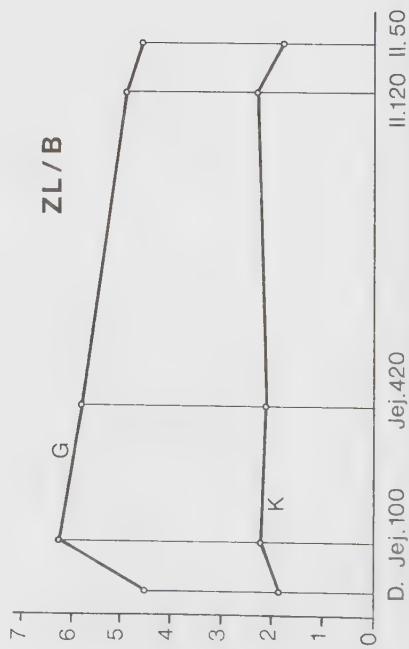
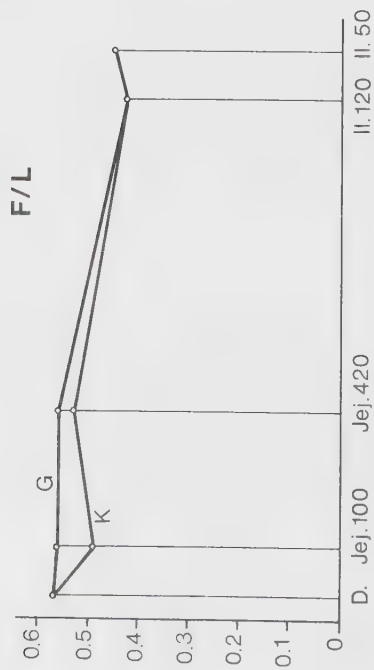
b) Fläche/Breite (F/B)

Dieser Quotient, der das Verhältnis zwischen Oberfläche und Breite der Zotte angibt, zeigt grosse Unterschiede zwischen gesunden und kranken Zotten auf. Bei gesunden ist die Zottenoberfläche 2 - 3,5 mal so gross wie deren Breite, während bei den kranken das Verhältnis sich nur zwischen 1,1 und 0,8 bewegt. Durchschnittlich ist dieser Quotient in den 5 untersuchten Lokalisationen bei kranken Zotten um 62 % kleiner als bei gesunden. Da dieser Unterschied grösser ist als diejenigen der einzelnen Messparameter, wird deutlich, dass bei Läsionen von Zotten gleichzeitig eine Verkürzung, Verbreiterung und Oberflächenverringerung eintreten, die eine sich gegenseitig verstärkende Wirkung aufweisen.

c) Zottenlänge/Breite (ZL/B)

Das Verhältnis zwischen Länge und Breite der Zotten, das die fingerähnliche Struktur der gesunden und deren Veränderung bei kranken Zotten zahlenmässig wiedergibt, stellt als einfach bestimmbare Grösse ein gutes Kriterium der Dünndarmverhältnisse dar. Die gesunden Zotten sind 4,5 bis 6 mal länger als breit, wobei im Jejunum das Längen-Breiten-Verhältnis am grössten ist. Bei den kranken Zotten variiert dieses Verhältnis in den einzelnen Lokalisationen nur wenig und beträgt etwa 2 : 1 (siehe Tab. 22, Seite 49, und Abb. 10, Seite 52).

Abb. 10



In Abb. 10, Seite 52, ist ein weiterer, in der einschlägigen Literatur oft verwendeter Quotient, das Verhältnis zwischen Zottenlänge zu Kryptenlänge (ZKV) dargestellt. Aufgrund der Diskriminanzanalyse erwies sich dieses Verhältnis als bestes Merkmal zur Beschreibung der Unterschiede zwischen gesunden und kranken Zotten. Es trägt dem doppelten Umstand Rechnung, dass in der erkrankten Darmschleimhaut nicht nur die Zottenlänge reduziert, sondern auch noch die Kryptenschicht verbreitert ist. Gesunde Darmstrukturen wiesen ein Zotten-Krypten-Verhältnis von durchschnittlich 5 : 1 auf. Dabei erreicht es am Anfang des Jejunums mit 6,13 : 1 den höchsten Wert und gegen das Ende des Ileums hin mit 3,8 : 1 den niedrigsten. Im erkrankten Darm ist das Längenverhältnis zwischen Zotten und Krypten gesamthaft um 67 % verringert und erreicht mit nur 1,87 : 1 in der Mitte des Jejunums den höchsten und mit 1,44 : 1 im Duodenum den geringsten Wert (siehe Tab. 22, Seite 49).

4. DISKUSSION UND SCHLUSSFOLGERUNGEN

4.1 Aetiologie

Die aus 16 verschiedenen Betrieben stammenden Kälber zeigten bei unseren Untersuchungen ein breites Spektrum von potentiellen Durchfallerregern. Wie andere Autoren (Morin et al. 1976, House 1978 und Moon et al. 1978b) konnten auch wir bei akut diarrhöischen Kälbern Mischinfektionen zwischen Rotaviren, coronaähnlichen Partikeln und Kryptosporidien feststellen. Im Gegensatz zu diesen Arbeiten fanden wir aber nie am Durchfall beteiligte enteropathogene, K 99 positive E.coli-Stämme. Die aus diesem Material isolierten Colitypen sind als Begleitflora anzusehen und kommen in diesem Alter normalerweise im Kälberdarm vor (Sojka 1965).

Ueber die Pathogenität der gefundenen Erreger lassen sich aus unserem zahlenmässig nur geringen und, bezogen auf das Erregerspektrum, sehr heterogenen Material keine eindeutigen Schlussfolgerungen ablesen. Die bisher als häufigste Ursache der Kälberdiarrhoe angenommene "Coliruhr" konnte in keinem der Fälle diagnostiziert werden. Rotaviren hingegen wurden ausschliesslich bei Kälbern mit Diarrhoe und morphologisch nachweisbaren Darmveränderungen beobachtet. Der Nachweis von coronaähnlichen Partikeln auch bei fast der Hälfte der klinisch gesunden Tiere lässt die Vermutung zu, dass diese Erreger als nur fakultativ pathogen anzusehen sind. Ueber die Pathogenität der Kryptosporidien, die nur in Verbindung mit Viren gefunden wurden, kann aus diesem Material keine Aussage gemacht werden.

4.2 Klinik

Die Resultate der klinischen Untersuchung bekräftigen in Uebereinstimmung mit andern Arbeiten (Butler et al. 1971, Tennant et al. 1972, Lewis und Phillips 1978), dass im akuten Stadium, d. h. am 1. und 2. Tag nach Auftreten der Diarrhoe, die Veränderungen an den verglichenen Blutwerten unwesentlich sind. In der ersten Phase einer Darmerkrankung scheint klinisch die veränderte Kotbeschaffenheit im Vordergrund zu stehen. Flüssigkeits- und Mineralstoffverluste sowie Absinken des Blut-pH können anfänglich noch durch Puffersysteme und Mobilisierung der Reserven kompensiert werden. Da diese Mechanismen bei anhaltender Diarrhoe aber rasch ausgeschöpft sind, scheint nach den zitierten Arbeiten eine Substitutionstherapie an den folgenden Tagen umso notwendiger zu sein.

4.3 Histologie und Rasterelektronenmikroskopie

Der systematische Vergleich von einzelnen Darmlokalisationen des gesunden und erkrankten Darmes erwies sich als aufschlussreich. So konnten auf diese Weise bedeutende Unterschiede an den verschiedenen Abschnitten dieses etwa 16 m langen Organs gefunden werden. Zum einen zeigte sich, dass bei klinisch gesunden Kontrolltieren in den hinteren Dünndarmabschnitten durchaus histologisch nachweisbare Veränderungen festgestellt werden können. Zum andern sind bei kranken Tieren vorwiegend die cranialen Darmanteile morphologisch verändert. Inwieweit diese Veränderungen mit bestimmten Erregern in Zusammenhang stehen, wie es von Mebus et al. (1971), vermutet, von andern Autoren (Pearson und McNulty 1977, Snodgrass et al. 1977, Pearson et al. 1978) aber nicht bestätigt wird, kann anhand unseres Untersuchungsmaterials wegen des vielfältigen Erregerspektrums nicht beantwortet werden.

Es muss aber festgestellt werden, dass nicht die Entzündungen der Schleimhaut, sondern die Läsionen des Darmepithels in Verbindung mit der daraus resultierenden Verkürzung der Zotten im Vordergrund der Veränderungen stehen. Um nun aber der Bedeutung dieser Oberflächenalteration bei der morphologischen Untersuchung genügend gerecht zu werden, war es für diese Studie erforderlich neben der Histologie die Rasterelektronenmikroskopie anzuwenden. Sie vermittelte einen guten Einblick in den Vorgang der Oberflächenveränderungen. Insbesondere konnten die unterschiedlichen Zottenlängen und -formen sowie Fusionen zwischen erkrankten Zotten deutlich gezeigt werden. Bei hohen Vergrößerungen wurden an der lädierten Schleimhaut verstärkte Zellablösungen, verbreiterte Zellgrenzen sowie eine Verkleinerung, Verdickung und zahlenmäßige Verminderung der Mikrovilli an den einzelnen Epithelzellen festgestellt.

Als auffällige Befunde an anderen Organsystemen müssen hier die Ergebnisse der histologischen Untersuchungen der chronisch kranken Tiere hervorgehoben werden. Die beobachtete Thymushypoplasie ist ätiologisch bisher nicht geklärt. Man muss bei diesen Tieren eine Immunsuppression vermuten. Ob die in 2 Fällen beschriebenen Pilzinfektionen des oberen Verdauungstraktes mit diesem Phänomen in Zusammenhang zu bringen sind, lässt sich lediglich vermuten.

4.4 Histochemie

Die histochemische Untersuchung sollte zum einen die Verteilung der einzelnen Enzyme auf die verschiedenen Darmabschnitte und zum andern den Ausreifungsgrad der Epithelzellen erfassen. Es hat sich in Uebereinstimmung mit andern Arbeiten (Bywater 1968, Van Dongen et al. 1977, Toofanien und Teshfam 1978) gezeigt, dass für jedes der hier untersuchten Enzyme ein charakteristisches Verteilungsmuster besteht. Das Hauptgewicht der für Absorption und aktiven Transport mitverantwortlichen Enzyme liegt aber bei allen in den cranialen Dünndarmabschnitten. Diese Feststellung verbunden mit den nach caudal teilweise rasch abnehmenden Aktivitäten, unterstreichen sicher die Bedeutung von Duodenum und Jejunum für die Aufnahmefähigkeit von Nahrungsbestandteilen. Zieht man hingegen in Betracht, dass bei kranken Tieren eben diese Lokalisationen die schwerwiegendsten Läsionen aufweisen, wird das rasch sich verschlechternde Allgemeinbefinden diarrhöischer Kälber erklärlich. Dabei muss beachtet werden, dass die Enzymdefizite nach einer Infektion nachweislich schon vor dem Auftreten des Durchfalls bestehen (Abel et al. 1972).

Die Verteilungsmuster von Leuzinaminopeptidase und Laktase, die beide Verdauungsfunktionen haben, unterscheiden sich von den erstgenannten. Die Leuzinaminopeptidase hat ihre Hauptaktivität im Ileum und die Laktase in der Mitte des Jejunums. Beim diarrhöischen Kalb müssen sich aus der unterschiedlich starken Epithelschädigung an diesen Lokalisationen Differenzen in der Verdauung von Peptiden resp. Disacchariden ergeben. Dabei wird die im ausgeprägter veränderten Darmabschnitt lokalisierte Laktase stärker beeinträchtigt sein.

Wie auch in andern histochemischen Arbeiten (Jervis 1965, Melnyk et al. 1967, Hornich et al. 1977), die bei andern Tierarten durchgeführt wurden, zeigt sich auch bei unserer Untersuchung, dass beim geschädigten Darm alle Enzymwerte verringert sind. Daraus wird neben der schon erwähnten starken morphologischen Veränderung auch die funktionelle Schädigung der Darmschleimhaut durchfallkranker Kälber ersichtlich.

Die Untersuchungsergebnisse von alkalischer Phosphatase und Bernsteinsäuredehydrogenase, die nach Hodges und Michael (1975) vom Ausreifungsgrad der Enterozyten abhängen, zeigen überdies die mangelhafte Differenzierung des erkrankten Darmepithels.

4.5 Oberflächenmessungen

Die Untersuchung der erkrankten Darmschleimhaut lässt eine durchschnittliche Reduktion der Zottenlänge um 53 % und eine Zunahme der Zottenbreite um 17 % erkennen. Die Zottenoberfläche ist bei gesunder Darmschleimhaut im Jejunum am grössten und weist bei akuter Erkrankung, am 1. Tag des Durchfalls, eine rund 60 %-ige Reduktion auf. Diese ausgeprägte Oberflächenreduktion zusammen mit der starken morphologischen und funktionellen Schädigung des Darmepithels lässt das Ausmass der Veränderungen an der erkrankten Darmschleimhaut deutlich erkennen.

4.6 Altersabhängigkeit

Die Tiere der ersten zwei Lebenswochen wurden so ausgewählt, dass in 5 Altersgruppen (1-2, 3-5, 6-8, 9-11, 12-14 Tage alt) je 2 gesunde und 2 kranke verglichen werden konnten. Es hat sich aber gezeigt, dass weder in der Morphologie noch in den Enzymaktivitäten statistisch signifikante Unterschiede gefunden werden konnten. Das mag einerseits an der Empfindlichkeit der angewandten Methoden oder aber an der Heterogenität unseres nach rein klinischen Kriterien der Diarrhoe ausgesuchten Untersuchungsmaterials liegen.

4.7 Schlussfolgerungen

Abschliessend können die einleitend gestellten Fragen wie folgt beantwortet werden:

- a) Die morphologischen Veränderungen an der Darmschleimhaut manifestieren sich hauptsächlich an der Epithelschicht. Dabei stehen nicht Entzündungen, sondern Degenerationen im Vordergrund. Diese Veränderungen bestehen in einer ausgeprägten Verkürzung, Verbreiterung und teilweisen Fusion der Dünndarmzotten.
- b) Die Oberfläche ist bei lädierten Dünndarmzotten um 55 % reduziert. Im Jejunum ist die Oberflächenreduktion mit 63 % am stärksten.
- c) Als Folge dieser morphologischen Schädigung tritt eine starke Abnahme verschiedener Schleimhautenzyme ein. Die Verdauung und Absorption ist daher im erkrankten Darm wesentlich beeinträchtigt.

Für die Therapie von Durchfallerkrankungen beim Kalb ergeben sich daraus folgende Richtlinien:

- Entlastung der stark geschädigten Darmschleimhaut durch vorübergehenden Entzug der üblichen Nahrung und Förderung einer möglichst raschen Heilung des Darmepithels.
- Ausgleich des durch die geschädigte Darmfunktion entstandenen Nahrungs- und Flüssigkeitsverlustes durch Nährlösungen.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Die Darmschleimhaut von 11 gesunden und 9 an akuter Diarrhoe erkrankten, 2 bis 14 Tage alten Kälbern wurde histologisch, histochemisch, rasterelektronenmikroskopisch und quantimetrisch verglichen. In derselben Art wurden auch 5 ältere, chronisch kranke Kälber untersucht. Rotaviren, coronaähnliche Partikel und Kryptosporidien, aber keine enteropathogenen E.coli wurden als mögliche Erreger der spontanen Durchfälle isoliert. Die morphologischen Veränderungen manifestieren sich hauptsächlich als Degenerationen des Darmepithels. Sie zeigen sich in einer durchschnittlichen Verbreiterung der Kryptenschicht um 44 % und der Zottenbreite um 17 % sowie einer Abnahme der Zottenlänge um 53 % und der Zottenoberfläche um 55 %. An 7 verschiedenen Lokalisationen werden anhand von alkalischer Phosphatase, saurer Phosphatase, Bernsteinsäuredehydrogenase, Leuzinaminopeptidase, Laktase und unspezifischer Esterase die Enzymaktivität und der Ausreifungsgrad der Darmepithelzellen gezeigt.

6. LITERATURVERZEICHNIS

- Abel J.H., Phillips R.W., Lewis L.D.: Intestinal mucosae enzymatic and histochemical changes during infectious diarrhea in calves. Digestive Diseases 17, 423 - 429 (1972).
- Acres S.D., Laing C.J., Saunders J.R., Radostits O.M.: Acute undifferentiated neonatal diarrhea in beef calves: 1. Occurrence and distribution of infectious agents. Can. J. comp. Med. 39, 116 - 132 (1975).
- Anderson T.F.: Techniques for the preservation of three-dimensional structure in preparing specimens for the electron microscope. Trans N.Y. Acad. Sci. 13, 130 (1951).
- Arnold M.: Histochemie. Springer Verlag (1968).
- Biempica L., Novikoff A.B., Kahn B.: Biochemical cytology of absorptive cells in rat intestine. J. Histochem. Cytochem. 10, 654 - 655 (1962).
- Burkhardt E., Paulsen J.: Nachweis von bovinen Herpes 1 (IBR/IPV) bei Rindern mit Affektionen des Verdauungstraktes. Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 91, 480 - 482 (1978).
- Butler D.G., Willoughby R.A., Mc Sherry B.J.: Studies on diarrhea in neonatal calves III. Acid-base and serum electrolyte values in normal calves from birth to ten days of age. Can. J. Comp. Med. 35, 36 - 39 (1971).
- Bywater R.J.: The post-natal changes in alkaline phosphatase activity of bovine intestinal mucosa studied in post-mortem and biopsy specimens. Res. vet. Sci. 9, 231 - 236 (1968).
- Crane R.K.: Intestinal absorption of sugars. Physiol. Rev. 40, 789 - 825 (1960).
- Crane R.K.: A concept of the digestive-absorptive surface of the small intestine. Handbook of physiology. Alimentary canal V, 2535 - 2542, C.F. Code Washington D.C. (1968).

- Cutlip R.C., Mc Clurkin A.W.: Lesions and pathogenesis of disease in young calves experimentally induced by a bovine adenovirus typ 5 isolated from a calf with weak calf syndrome. Am. J. Vet. Res. 39, 1095 - 1098, (1975).
- Doughri A.M., Storz J., Altera K.P.: Mode of entry and release of chlamydiae in infections of intestinal epithelial cells. The Journal of Infections Diseases 126, 652 - 657 (1972).
- Doughri A.M., Young S., Storz J.: Pathologic changes in intestinal chlamydial infection of newborn calves. Am. J. Vet. Res. 35, 939 - 944 (1974).
- Hodges R.D., Michael E.: Structure and histochemistry of the normal intestine of the fowl. Cell. Tiss. Res. 160, 125 - 138 (1975).
- Hornich M., Salajka E., Stepanek J.: Malabsorption in newborn piglets with diarrhoeic E.coli infection and transmissible gastro-enteritis. Zbl. Vet. Med. B 24, 75 - 86 (1977).
- House J.A.: Economic impact of rotavirus and other neonatal agents of animals. JAVMA 173, 573 - 576 (1978).
- Jervis H.R.: Demonstration of alkaline phosphatase in gross specimens of small intestine. Stain Technology 40 (4), 219 - 222 (1965).
- Jsaacson R.E., Schneider R.A., Moon H.W.: Escherichia coli in the small intestines of calves with and without diarrhea: Identification of virulence factors. Proceedings of second international symposium on neonatal diarrhea, University of Saskatchewan (VIDO), 17 - 28, (1978).
- Klein U.E., Drube H.C., Hansen H.T.: Untersuchungen über Muster und Verteilung von Enzymen in der Schleimhaut des menschlichen Gastrointestinaltraktes. II Mitt. Histochemische und ergänzende Isoenzymuntersuchungen. Klin. Wchschr. 45, 95 - 101 (1967).

- Lambert G., Fernelius A.L.: Bovine viral diarrhea virus and E.coli in neonatal calf enteritis. Can. J. Comp. Med. 32, 440 - 446 (1968).
- Lambert C., Mc Clurkin A.W., Fernelius A.L.: Bovine viral diarrhea in the neonatal calf. JAVMA 164, 287 - 289 (1974).
- Lewis Lon D., Phillips R.W.: Pathophysiologic changes due to coronavirus-induced diarrhea in the calf. JAVMA 173, 5 (2), 636 - 642 (1978).
- Loida Z., Fric P., Jodl J., Chmelik V.: Cytochemistry of the human jejunal mucosa in the norm and in malabsorption syndrome. Current Topics in Pathology 52, 1 - 63, Springer Verlag (1970).
- Loida Z., Gossran R., Schiebler T.H.: Enzymhistochemische Methoden. Springer Verlag (1976).
- Malick L.E., Wilson R.B.: Modified thiocarbonylhydrazide procedure for scanning electron microscopy: Routine use for normal, pathological or experimental tissues. Stain Techn. 50, 265 - 269 (1975).
- Mc Nulty M.S.: Rotaviruses. J. gen. Virol 40, 1 - 18 (1978).
- Mebus C.A., Underdahl N.R., Rhodes M.B., Twiehaus M.J.: Calf diarrhea (scours): Reproduced with a virus from a field outbreak. Uni. of Nebraska Agricultural Experiment Station Research Bulletin No. 223 (1969).
- Mebus C.A., Stair E.L., Underdahl N.R., Twiehaus M.J.: Pathology of neonatal calf diarrhea induced by a reo-like virus. Vet. Path. 8, 490 - 505 (1971).
- Mebus C.A., Newmann L.E., Stair E.L.: Scanning electron, light and transmission electron microscopy of intestine of gnotobiotic calf. Am. J. Vet. Res. 36, 985 - 993 (1975 I).
- Mebus C.A., Newmann L.E., Stair E.L.: Scanning electron, light and immunofluorescent microscopy of intestine of gnotobiotic calf infected with calf diarrheal coronavirus. Am. J. Vet. Res. 36, 1719 - 1725 (1975 II).

Mebus C.A.: Pathogenesis of coronaviral infection in calves. JAVMA 173, 631 - 632 (1978).

Mebus C.A., Rhodes M.B., Underdahl N.R.: Neonatal calf diarrhea caused by a virus that induces villous epithelial cell syncytia. Am. J. Vet. Res. 39, 1223 - 1228 (1978).

Melnyk C.S., Braucher R.E., Kirsner J.B.: Regeneration of the human colon mucosa. Gastroenterology 52 (6), 985 - 997 (1967).

Miller D., Crane R.K.: The digestive function of the epithelium of the small intestine. II Localisation of disaccharide hydrolysis in the isolated brush border portion of intestinal epithelial cells. Biochem. biophys. Acta 52, 293 - 298 (1961).

Moon H.W.: Mechanisms in the pathogenesis of diarrhea: A review. JAVMA 172, 443 - 448 (1978a).

Moon H.W., Mc Clurkin A.W., Jsaacson R.E., Pohlenz J., Skartvedt S.M., Gilette K.G., Baetz A.L.: Pathogenic relationships of rotavirus, E.coli and other agents in mixed infections in calves. JAVMA 173, 577 - 583 (1978b).

Morin M., Lariviere S., Lallier R.: Pathological and microbiological observations made on spontaneous cases of acute neonatal calf diarrhea. Can. J. comp. Med. 40, 228 - 240 (1976).

Morin M., Lariviere S., Lallier R., Begin M., Roy R., Ethier R.: Neonatal calf diarrhea: Pathology and microbiology of spontaneous cases in dairy herds and incidence of the enteropathogens implicated as etiological agents. Proceedings of second international symposium on neonatal diarrhea, University of Saskatchewan (VIDO), 347 - 369 (1978).

Pearson G.R., Mc Nulty M.S.: Pathological changes in the small intestine of neonatal pigs infected with a pig reovirus-like agent (rotavirus). J. Comp. Path. 87, 363 - 375 (1977).

- Pearson G.R., Mc Nulty M.S., Logan E.F.: Pathological changes in the small intestine of neonatal calves with enteric colibacillosis. Vet. Path. 15, 92 - 101 (1978).
- Pearson G.R., Logan E.F., Brennan G.P.: Scanning electron microscopy of the small intestine of a normal unsuckled calf and a calf with enteric colibacillosis. Vet. Path. 15, 400 - 406 (1978).
- Petrie L., Selman J.E., Grindley M., Thompson H.: Salmonellosis in young calves due to salmonella enteritidis. Vet. Rec. 101, 398 - 402 (1977).
- Pohlenz J., Moon H.W., Cheville N.F., Bemrick W.J.: Cryptosporidiosis as a probable factor in neonatal diarrhea of calves. JAVMA 172, 452 - 457 (1978a).
- Pohlenz J., Bemrick W.J., Moon H.W., Cheville N.F.: Bovine cryptosporidiosis: A transmission and scanning electron microscopic study of some stages in the life cycle and of the host-parasite relationship. Vet. Path. 15, 417 - 427 (1978b).
- Pohlenz J., Palmer D., Zindel W.: Zur Pathologie und Pathogenese der neonatalen Diarrhoe beim Kalb. I Problemstellung und Erörterung der Aetiologie und Pathogenese anhand der neueren Literatur. Schweiz. Arch. Tierheilk. 121, 607 - 614 (1979).
- Reed D.E., Wheeler J.G., Lupton H.W.: Isolation of bovine adenovirus typ 7 from calves with pneumonia and enteritis. Am. J. Vet. Res. 39, 1968 - 1971 (1978).
- Schimmel G., Vogell W.: Methodensammlung der Elektronenmikroskopie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft MBH, Stuttgart (1971).
- Sell J.: Quantitative automatische Bildanalyse in der Materialprüfung. Material und Technik 6 (2), 79 - 83 (1978).
- Snodgrass D.R., Angus K.W., Gray E.W.: Rotavirus infection in lambs: Pathogenesis and pathology. Archives of Virology 55 (4), 263 - 274 (1977).

- Soika W.J.: E.coli in domestic animal and poultry. Commonwealth Agricultural Bureaux (1965).
- Storz J., Leary J.J., Carlson H.H., Bates R.C.: Parvoviruses associated with diarrhea in calves. JAVMA 173, 624 - 627 (1978).
- Storz J., Doughri A.M., Hajer H.: Coronaviral morphogenesis and ultrastructural changes in intestinal infections of calves. JAVMA 173, 633 - 635 (1978).
- Tennant B., Harrold D., Reina-Guerra M.: Physiologic and metabolic factors in the pathogenesis of neonatal enteric infections in calves. JAVMA 161, 993 - 1007 (1972).
- Toofanian F., Teshfam M.: Alkaline phosphatase activity in the small intestine of the sheep. Res. vet. Sci 24, 382 - 383 (1978).
- Trier J.S., Rubin C.E.: Electronmicroscopy of the small intestine: A review. Gastroenterology 40, 574 - 603 (1965).
- Van Dongen J.M., Kooyman J., Visser W.J., Holt S.J., Galjaard H.: The effect of increased crypt cell proliferation on the activity and subcellular localisation of esterases and alkaline phosphatase in the rat small intestine. Histochemical Journal 9, 61 - 75 (1977).
- Woode G.N.: Viral enteritis of calves. Vet. Rec. 96, 85 - 88 (1975).
- Woode G.N.: Pathogenic rotaviruses isolated from pig and calves. Ciba Foundation Symposium 42 (1976).

7. NACHWORT

Für die vielfältige Unterstützung entbiete ich meinen herzlichen Dank an:

Prof. Dr. Dr. h.c. H. Stünzi für die Ermöglichung dieser Arbeit in seinem Institut und für die rasche und gründliche Durchsicht dieses Manuskripts;

Prof. Dr. M. Berchtold für die wertvollen Ratschläge bei der eingehenden und speditiven Korrektur dieser Arbeit;

Prof. Dr. H. Keller, Bern, für die Gewährung der finanziellen Unterstützung;

Prof. Dr. E. Hess und Dr. L. Corboz für die Durchführung der bakteriologischen Untersuchungen;

Prof. Dr. R. Wyler und Dr. M. Engels für die Durchführung der virologischen Untersuchungen;

Prof. Dr. W. Leemann und Mitarbeitern für die Durchführung der Blutuntersuchungen;

Prof. Dr. H. Hohl und Frau D. Metzger vom Institut für Pflanzenbiologie für die Mithilfe bei den rasterelektronenmikroskopischen Untersuchungen;

PD Dr. J. Pohlenz für die Ueberlassung des Themas und die stets hilfsbereite Zusammenarbeit und Leitung;

D. Palmer für die wesentlichen Vorbereitungsarbeiten;

Dr. E. Eggenberger für die aufwendige Beratung und Durchführung der statistischen Auswertung;

Dr. P. Rüesch für die hilfreiche Zusammenarbeit bei der Beschaffung der Kälber;

Dr. M. Loretz und R. Hitz für die Durchführung der klinischen Untersuchungen;

J. Sell und U. Meierhofer, Abteilung "Holz" der EMPA Dübendorf, für die freundliche Unterstützung bei den quantimetrischen Messungen;

Frau D. Z'Berg-Schmid für die sehr nette Zusammenarbeit
am Rasterelektronenmikroskop und
Quantimet;

Unserem Labor unter Leitung von Frau R. Weilenmann für
die ausgedehnte Herstellung von mikro-
skopischen Präparaten;

Frau S. Pletscher und Frau A. Hug für die exakte Durch-
führung der graphischen Arbeiten;

Frl. M. Peiszan und Frau M. Brunner für das Schreiben des
Manuskripts sowie

allen Kolleginnen und Kollegen unseres Instituts für die
verschiedenen Anregungen.

LEBENS LAUF

Am 20. Mai 1952 in Malans/GR geboren, besuchte ich nach der örtlichen Primarschule von 1966 bis 1972 das Gymnasium Typ B der Kantonsschule in Chur. Im selben Jahr begann ich an der Universität Zürich das Studium der Veterinärmedizin, das ich 1977 mit dem Staatsexamen beschloss. Nach ersten Erfahrungen in der Praxis arbeitete ich seit August 1978 an der vorliegenden Arbeit.

